

## White Paper

Erfolgreicher Market Access für Gentherapien – Strategische Herausforderungen und mögliche Lösungsansätze



## AUTOREN

Dr. rer. nat. Esther Kenfack  
Univ.- Prof. Dr. med. Matthias P. Schönermark  
SKC Beratungsgesellschaft mbH  
Pelikanplatz 21  
30177 Hannover  
Tel. +49 511/ 6468 14 – 0  
schoenermark@skc-beratung.de

© Copyright 2020, SKC Beratungsgesellschaft mbH

Alle Rechte vorbehalten.

Der Inhalt des White Papers und der Anlagen unterliegt dem Urheberrecht. Veränderungen, Kürzungen, Erweiterungen und Ergänzungen bedürfen der vorherigen schriftlichen Einwilligung durch die SKC Beratungsgesellschaft mbH (im Folgenden „SKC“), Hannover.

Jede Vervielfältigung ist nur zum persönlichen Gebrauch gestattet und nur unter der Bedingung, dass dieser Urheberrechtsvermerk beim Vervielfältigen auf dem Dokument selbst erhalten bleibt.

Jede Veröffentlichung oder jede Übersetzung bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung durch SKC.

Gewerbliche Nutzung oder Nutzung zu Schulungszwecken durch Dritte bedarf ebenfalls der vorherigen schriftlichen Einwilligung durch SKC.

## Inhalt

1. Der Vormarsch der Gentherapien und die damit verbundenen Herausforderungen .....	6
Internationale Zulassungen von Gentherapien - Blick nach Amerika (US FDA) und Europa (EMA) ....	8
Herausforderungen der Entwicklung und Einführung von Gentherapien .....	10
2. Regulatorische Aspekte .....	14
Internationaler Blick - FDA (USA) .....	15
Marktzulassungsprozess von Gentherapieprodukten – Involvierte Instanzen in den USA .....	15
FDA-Richtlinien und Empfehlungen für Gentherapieprodukte .....	16
Anforderungen der FDA an Langzeit-Verlaufskontrollen von Gentherapie-Studienteilnehmern	19
Internationaler Blick - EMA (Europa) .....	20
Marktzulassungsprozess von Gentherapieprodukten – Involvierte Instanzen in Europa .....	20
EMA-Richtlinien und Besonderheiten bezüglich ATMPs bzw. Gentherapien .....	22
Anforderungen der EMA an das klinische Follow-up von ATMP-Studien.....	23
Nationaler Blick – PEI, BfArM, DFG und G-BA .....	26
Präcedenzanalyse – Stand 2020.....	29
Glybera® .....	29
Strimvelis® .....	30
Kymriah® .....	31
Yescarta® .....	33
Luxturna® .....	34
Zynteglo™ .....	35
Zolgensma® .....	36
Imlygic® .....	37
3. Preisbildung und Erstattung .....	38
Grundsätzliche Entwicklung von Preisstrategien – das Erstattungs dilemma .....	38
Einführung in die bisherige Erstattungslogik in Deutschland .....	40
Internationaler Blick – Wie werden die bisherigen Gentherapien erstattet? .....	42
Glybera® .....	42
Strimvelis® .....	42

Kymriah® .....	43
Yescarta® .....	44
Luxturna® .....	45
Zynteglo™ .....	46
Zolgensma® .....	47
Imlygic® .....	47
Erste nationale und internationale Reaktionen der Behörden .....	48
Möglichkeiten der Erstattung für Gentherapien in der Übersicht .....	50
4. Fazit .....	54
5. Anhang .....	64
6. Literaturverzeichnis .....	70
7. SKC – Partner, auf die Sie bauen können .....	78

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der somatischen in vivo und ex vivo Gentherapie mit Zuhilfenahme von viralen Vektoren.....	7
Abbildung 2: Anzahl und Indikationsgebiete gentherapeutischer Produkte in den Phasen II und III – Studien. ....	11
Abbildung 3: Herausforderungen im Zulassungs- und Nutzenbewertungsprozess für Gentherapien. ....	12
Abbildung 4: Übersicht über die beschleunigten Zulassungsverfahren (Expedited Programs) der FDA. ....	18
Abbildung 5: Übersicht des zentralen Zulassungsprozesses bei der EMA (vereinfachte Darstellung).....	21
Abbildung 6: Risikobasierter Ansatz mit Risikomanagementplan nach “Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products” von Januar 2018.....	23
Abbildung 7: Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG).....	27
Abbildung 8: Potentielle Erstattungsmodelle differenziert nach dem Ausmaß der Risikosplittung und der Art / Level der Post-Launch Evidenz.....	54
Abbildung 9: Übersicht der bisher durch die FDA und EMA zugelassenen Gentherapien im Hinblick auf die zugrundeliegende Evidenz und die derzeitigen Modelle zur Erstattung der Einmalanwendungen. ....	55

# Erfolgreicher Market Access für Gentherapien – Strategische Herausforderungen und mögliche Lösungsansätze

## 1. Der Vormarsch der Gentherapien und die damit verbundenen Herausforderungen

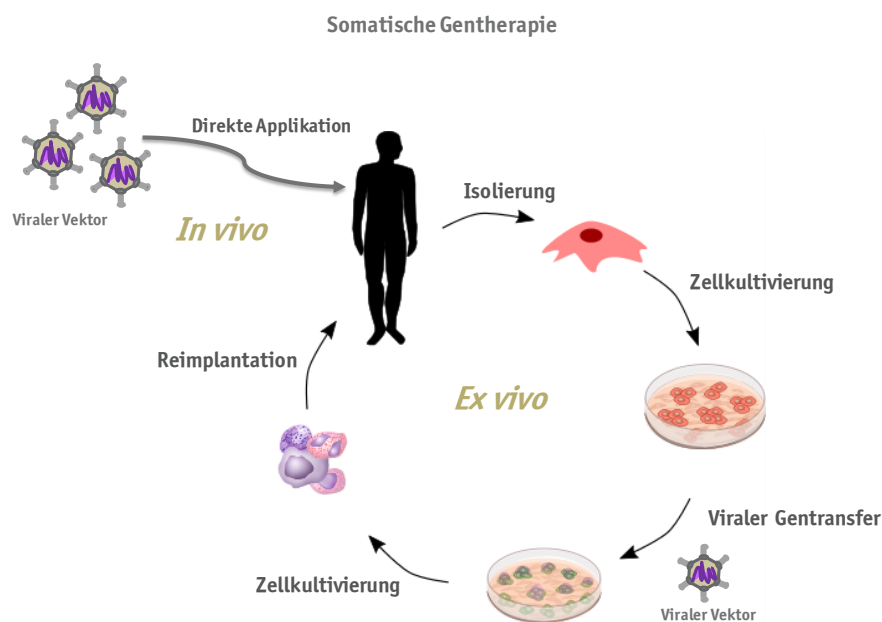
### Gentherapie – Was ist das eigentlich?

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) definiert die Gentherapie als das Einbringen von Genen mittels Gentransfers in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen. Das **Einbringen eines Gens in eine Zelle oder Gewebe** erfolgt dabei durch die Zuhilfenahme sogenannter Vektoren (Abbildung 1). Unter einem Vektor wird in der Gentechnik ein Transportmittel verstanden, welches sich in der Regel aus den vier DNA-Bausteinen Adenin (A), Thymin (T), Guanin (G) und Cytosin (C) zusammenbauen lässt. Im Zusammenhang mit Gentherapien spricht man oft von viralen Vektoren – Viruspartikeln – die gezielt modifiziert und angepasst wurden, um die Übertragung von genetischem Material in Zellen und Gewebe zu ermöglichen. In Deutschland ist dabei nur der somatische Gentransfer, also die Einbringung genetischen Materials in Körperzellen gestattet, das genetische Eingreifen in Zellen der Keimbahn hingegen ist nach § 5 des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) verboten. In den Keimbahnen entstehen Ei- oder Samenzellen, deren genetische Veränderung an dieser Stelle an die Nachkommen vererbt wird und irreversible Folgen haben könnte. Zudem bildet das deutsche Gentechnikgesetz einen Rahmen, in dem Menschen, Tiere und Umwelt vor schädlichen Auswirkungen gentechnischer Verfahren und Produkte geschützt werden sollen sowie einen ethischen Rahmen für die Erforschung, Entwicklung und Erprobung von Gentechnik.

---

*Fokus im Bereich der Gentherapien ist der somatische Gentransfer*

---



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der somatischen in vivo und ex vivo Gentherapie mit Zuhilfenahme von viralen Vektoren.** Quelle: SKC

### Neuigkeiten im Bereich der Gentherapieforschung

Während virale Vektoren, wie Retroviren, Lentiviren, Adenoviren oder Adeno-assoziierte Viren (AAV) die Grundlage des heutigen Gentherapiefeldes bilden, sich bereits in den 1980er Jahren in der experimentellen medizinischen Anwendung wiederfinden und zudem seit 2012 (Glybera®, erste durch die EMA zugelassene Gentherapie) kommerziell als Therapie durch die Arzneimittelbehörde zugelassen sind, befinden sich hoch-innovative, ebenfalls auf molekularer Ebene wirkende „chirurgische Werkzeuge“ noch in der Entwicklungsphase. Doch obgleich die sogenannte **Genome Editing-Technologie** ihre Blütezeit erst ca. 30 Jahre nach dem ersten Einsatz der Virus-basierten Gentherapie hat, nimmt die Entwicklung dank der Verfügbarkeit neuartiger Technologien im Bereich der (Bio-)Medizin mit rasanter Geschwindigkeit zu. Verfahren des Genome Editing, unter Verwendung von Zinkfinger-Nukleasen, TALENs (engl. transcription activator-like effector nucleases) und CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR-associated proteins), besitzen ein hohes wissenschaftliches Potential und sind dabei, das Feld der Gentherapie zu revolutionieren. Die CRISPR/Cas9 Technologie ermöglicht es Wissenschaftlern, das Erbgut von Zellen zu verändern (hinzufügen, entfernen und korrigieren von bestimmten Genen/Genabschnitten), und das in einer zeitsparenderen, hoch selektiven, präziseren und kostengünstigeren Art und Weise als es mit den bisher verfügbaren Methoden möglich gewesen ist. Insbesondere werden Patienten mit **erblich bedingten Erkrankungen** in

---

*Genome Editing-Technologien haben großes Potential, dieses wird derzeit erforscht und erprobt*

---

Zukunft nun auch von den neuen Methoden erheblich profitieren können. Mittlerweile demonstrieren kontinuierlich Wissenschaftler in renommierten Fachzeitschriften wie „Nature“, wie eindrucksvoll das Potential von Genome Editing-Technologien im Bereich der medizinischen Anwendung ist. Jedoch stellt sich auch hier die Frage, wie weit man mit diesen Methoden gehen darf, wie bspw. dem Eingriff in die Keimbahn von Menschen ohne deren Einverständnis und ohne eine Möglichkeit der Umkehrung des Eingriffes und der damit einhergehenden Veränderungen. Um ein einheitliches und transparentes Verständnis zu schaffen, welche Eingriffe unbedenklich oder zu unterlassen sind, gibt es daher zahlreiche Aufforderungen seitens der Wissenschaft zur Erstellung eines freiwilligen internationalen Moratoriums, mit dem Ziel sämtliche Formen von molekulargenetischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn klarer zu definieren und möglichst zu unterbinden („Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie“ von der Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaft). Während die Keimbahntherapie in Deutschland grundsätzlich verboten und strafbar ist, verwendeten unter anderem chinesische und auch amerikanische Forscher bereits Genome Editing-Tools zur Veränderung des Erbgutes menschlicher Embryonen – nicht ohne Kritik. Neben der Keimbahntherapie birgt ebenso der Einsatz von somatischen Gentherapien eine Unsicherheit bezüglich der noch wenig erforschten Langzeitrissen. Da die Genchirurgie im Allgemeinen **Chancen und Risiken** zugleich birgt, es dementsprechend Fürsprecher und Mahner gibt, bleibt zu beobachten, welche Seite der Medaille in Zukunft in der internationalen Wissenschaft eine größere Rolle spielen wird, ohne dass die ethische Vertretbarkeit und die therapeutischen Ziele (Behandlung und Vorbeugung von Krankheit und Behinderung) außer Acht gelassen werden.

### Internationale Zulassungen von Gentherapien - Blick nach Amerika (US FDA) und Europa (EMA)

Die weltweit erste Therapie, die auf der Veränderung von Genen beruht, wurde bereits 2003 in China zugelassen. Die Zulassung von Gendicine®, einem gentechnisch modifizierten Adenovirus zur Behandlung von Tumoren im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, erfolgte auf Basis primärer Phase I- und II-Studien, was zu dem damaligen Zeitpunkt des Studienbeginns vor 1999 noch für die Beantragung einer Zulassung ausreichend war. In Europa, Amerika und seit 1999 auch in China, sind jedoch mittlerweile abgeschlossene Phase-III Studien Voraussetzung für die Zulassung von Gentherapien. Die weltweit erste auf Phase II/III-Studien zugelassene Gentherapie bildet **Glybera®** (Alipogentiparvovec) von UniQure bzw. Chiesi nach Erhalt der Vermarktungsrechte. Die seit Juli 2012

---

*Die erste in Europa zugelassene Gentherapie ist Glybera®*

---



durch die EMA (European Medicines Agency; Europäische Arzneimittel-Agentur) in Europa zugelassene Gentherapie für die Stoffwechselkrankheit Lipoproteinlipase-Defizienz macht sich AAV-Vektoren zunutze, um das Gen für die Lipoproteinlipase (LPL) in den betroffenen Patienten zu ersetzen, deren LPL nicht korrekt funktioniert. Die Zulassung für Glybera® wurde unter anderem aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht verlängert, sodass es im Oktober 2017 wieder vom europäischen Markt genommen wurde, der Antrag auf Zulassung in den USA wurde bereits 2015 zurückgezogen. Danach erfolgte die nächste Zulassung erst wieder im Dezember 2015 mit **Imlygic®**, einem abgeschwächten Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1). Diese Gentherapie ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung. Mit **Strimvelis®** wurde im Mai 2016 die erste *ex vivo* Gentherapie mit autologen Stammzellen von der EMA zugelassen. Strimvelis® ist indiziert bei Kindern mit einem schweren kombinierten Immundefekt der Adenosindesaminase (engl. severe combined immunodeficiency, ADA-SCID), die keinen passenden Stammzellspender finden konnten. Daraufhin folgten die Zulassungen der ersten CAR-T Zell-basierten Therapien namens **Kymriah®** (tisagenlecleucel) vom Schweizer Pharmakonzern Novartis (Zulassung im August 2017), und **Yescarta®** (axicabtagene ciloleucel) von Kite Pharma (Gilead Sciences, Zulassung im Oktober 2017) durch die US-Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA). Beide Therapien wurden im August 2018 auch von der EMA zugelassen und basieren auf der anti-CD19 CAR-T Zelltherapie (engl. chimeric antigen receptor, CAR), die sich genetisch veränderte körpereigene Immunzellen (T Lymphozyten, T Zellen) der Patienten zu Nutze macht, um die Krebszellen zu detektieren und zu beseitigen. Kymriah® wird für die Behandlung aggressiver Formen der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bei Kindern und jungen Erwachsenen bis zu einem Alter von 25 Jahren und Yescarta® bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, einem Non-Hodgkin Lymphom, NHL) eingesetzt, wenn die Patienten zuvor auf mindestens zwei andere Behandlungsmethoden nicht angesprochen haben. Ein knappes Jahr später (Mai 2018) hatte auch Novartis' Kymriah® mit dem Status *Priority Review* die Zulassung für die zweite Indikation zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), die ungeeignet für oder rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation sind, durch die FDA erhalten. Zudem wird Kymriah® im beschleunigten Bewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (Accelerated Assessment) untersucht, sowohl bei Kindern und jungen Erwachsenen mit r/r B Zell ALL als auch Erwachsenen mit r/r DLBCL, die für eine autologe Stammzelltransplantation ungeeignet sind. Mit **Luxturna®** (voretigene neparvovec-rzyl) von Spark Therapeutics

---

*In den USA wurde mit Kymriah® die erste CAR-T Zell Therapie zugelassen*

---



---

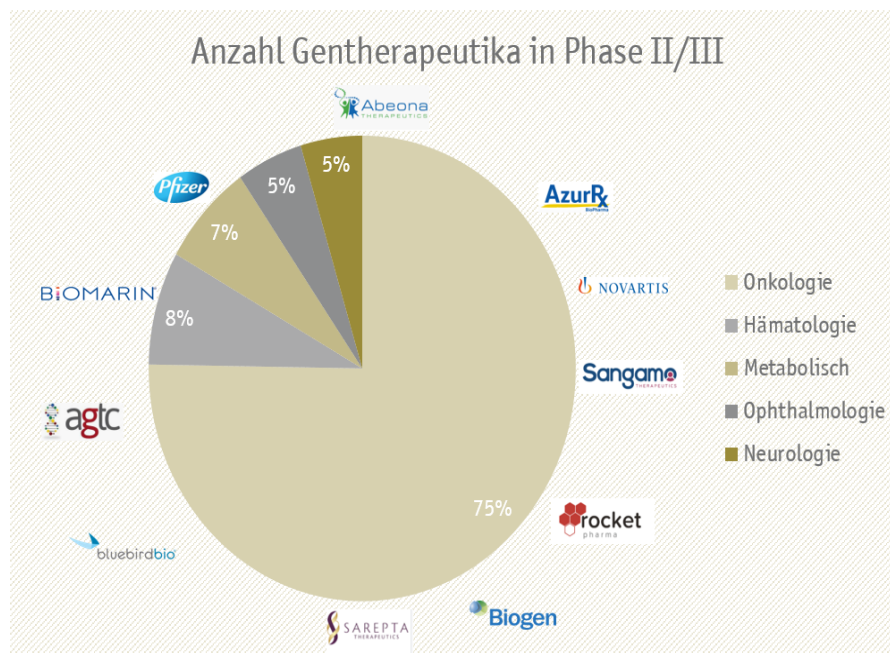
*Mit Luxturna® erobern die Gentherapien auch den ophthalmologischen Bereich*

---

folgte Ende 2017 dann die FDA-Zulassung der ersten direkt applizierten (*in vivo*) Gentherapie zur Behandlung einer genetisch bedingten Erkrankung aufgrund einer definierten Mutation (Zulassung Dezember 2017). Ein knappes Jahr später im November 2018 erfolgte dann die Zulassung von Luxturna® in der EU. Es handelt sich dabei um einen AAV-Vektor, der eine korrekte Version des RPE65-Gens in die Augennetzhaut von Patienten mit angeborener Netzhautdystrophie aufgrund von Mutationen im RPE65-Gen transportiert, um deren Sicht zu verbessern. **Zynteglo™** (betibeglogene autotemcel) ist im Mai 2019 von der EMA zugelassen worden und wird zur Behandlung von transfusionsabhängigen Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie eingesetzt. Bis her ist Zynteglo™ nicht in den USA zugelassen und ist damit die erste Gentherapie, die zuerst auf dem europäischen Markt verfügbar war. Einen Monat später, im Juni 2019, wurde in den USA **Zolgensma®** (onasemnogene abeparvovec-xioi), eine rekombinante Adeno-assoziierte virusbasierte Gentherapie, die zur Behandlung pädiatrischer Patienten unter zwei Jahren mit spinaler Muskelatrophie (SMA) eingesetzt wird, zugelassen. Seit kurzem (Mai 2020) ist die Therapie ebenfalls in Europa zugelassen.

### Herausforderungen der Entwicklung und Einführung von Gentherapien

Die Anzahl der Gentherapie-Produkte, die sich in den vorklinischen und klinischen Phasen befinden, hat sich in den vergangenen Jahren verdoppelt. Dabei haben sich einzelne Therapiefelder, wie das der Onkologie (Krebstherapie) oder der Hämatologie herauskristallisiert, für die bevorzugt an potentiellen Gentherapien geforscht wird und die sich bereits in den fortgeschrittenen klinischen Studien der Phasen II und III befinden (Abbildung 2). Die Analyse zeigt, dass sowohl die großen Pharmaunternehmen wie Novartis und Pfizer mitwirken, sich aber vor allem eine wachsende Anzahl an kleineren Unternehmen auf gentherapeutische Produkte spezialisiert hat. Die meisten Projekte stammen aus kleinen Firmen, deren Geschäftsmodell auf einer Risikoverteilung basiert. Nach erfolgreichem *proof of concept* kann es dabei zu einer Übernahme der Projekte durch bereits etablierte Unternehmen kommen, wie im Fall Luxturna® gezeigt. Zudem befindet sich eine mindestens doppelt so große Anzahl an Phase I/II Studien in der Pipeline der pharmazeutischen Unternehmen, mit Fokus auf Gen- und Zelltherapien, die innerhalb der nächsten Jahre in die Phase III übergehen werden.



**Abbildung 2: Anzahl und Indikationsgebiete gentherapeutischer Produkte in den Phasen II und III – Studien.** Analysen zeigen, dass mehr als die Hälfte der Gentherapien für die Behandlung onkologischer Erkrankungen ihren Einsatz finden und deren Entwicklung und Vermarktung von Pharmariesen und jungen aufstrebenden Pharmaunternehmen, meist mit Sitz in den USA, vorangetrieben werden. Neben der Behandlung onkologischer Erkrankungen befinden sich nachfolgend hämatologische Erkrankungen in den vorangeschrittenen klinischen Testphasen. Quelle: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), SKC-Analyse, Angaben ohne Gewähr

Durch die FDA und die EMA sind zusammengekommen bereits sieben einmalig zu applizierende Gentherapien zugelassen, wobei zum derzeitigen Stand noch keine einheitlichen Regelungen vorhanden sind, um die Frage zu klären, wie mit der Regulierung und Kontrolle ihres Einsatzes und der Erstattung dieser Einmal-Therapien umgegangen werden sollte. Die Kosten, die mit der Entwicklung bis hin zur Durchführung und dem Abschluss klinischer Studien entstehen, sind enorm und stellen zusammen mit der Frage nach einer adäquaten Erstattung eine neue Herausforderung für pharmazeutische Unternehmen und Kostenträger dar. In Bezug auf den Zulassungs- und im Speziellen den AMNOG-Prozess in Deutschland (Nutzenbewertung von pharmazeutischen Produkten und anschließende Preisverhandlung) kommt es dabei bspw. aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kombiniert mit dem noch wenig evaluierten gentherapeutischen Ansatz zu neuen Anforderungen an die Prozesse (Abbildung 3).

*Die größten Herausforderungen stellen sich im Hinblick auf die Evidenz und eine adäquate Erstattung*

## Herausforderungen im Zulassungs- und Nutzenbewertungsprozess für Gentherapien



**Abbildung 3: Herausforderungen im Zulassungs- und Nutzenbewertungsprozess für Gentherapien.** Oftmals sind eine Vielzahl an Unsicherheiten bezüglich der Studien (daten) aber auch dem Mangel an beteiligten Personen eine kombinierte Herausforderung für alle Involvierten, sowohl seitens der pharmazeutischen Unternehmer aber auch für die in den Prozessen eingebundenen Behörden und Kostenträger. Quelle: SKC-Analyse

Das US Institute for Clinical and Economic Review (ICER) hat 2016 drei **Schlüsselhindernisse** herausgearbeitet, mit denen sich Gentherapien konfrontiert sehen. Dies sind unter anderem die Aufgabe der **Generierung von Evidenz**, welche im Orphan Drug Bereich oftmals durch eine nur sehr geringe Patientenzahl, eine teils ethische Nichtvertretbarkeit einer Placebo-Kontrolle (Bsp. Glybera®, 60 schmerzhafte Injektionen pro einmaliger Behandlung) und dem damit zusammenhängenden einarmigen Studiendesign sowie dem Mangel an Daten zur Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit, die aufgrund eines zu kurzen Studiendesigns nur ungenügend erforscht werden können, limitiert ist. Ein weiteres Hindernis liegt in der **Beurteilung des Wertes der Therapie**. Besteht bei den Therapien ein zusätzlicher Wert aufgrund der potentiellen Heilung, die zu einer Steigerung der Lebensqualität, einer reduzierten Notwendigkeit alternativer Therapien und einer Zunahme der Produktivität führt? Wie kann dieser Wert gemessen werden und zu welchem Zeitpunkt ist eine adäquate Beurteilung des Wertes möglich? Für diese Annahmen liegt bisher keine ausreichende Evidenz vor, um eine abschließende Bewertung einer Gentherapie im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen vornehmen zu können. Eine Beurteilung ei-

---

*Die Darstellung des Wertes der Therapie ist von essentieller Bedeutung im Bereich der Gentherapien*

---

nes „besonderen Wertes“ könnte dabei zum einen auf Basis der Krankheits-schwere, dem Krankheitsbeginn, der Krankheitslast, den individuellen Ent-wicklungskosten pro Patient (wie z.B. im Falle der autologen CAR-T Zellthera-pien) und dem Investitionsertrag, dem return-on-investment, für kleine Pati-entengruppen erfolgen. Neben der Generierung von Evidenz und der Beurtei-lung des Wertes einer Therapie spielt das Thema der **Erschwinglichkeit**, auf welches im späteren Teil noch einmal detaillierter eingegangen wird, ebenfalls eine zunehmend wichtiger werdende Rolle im Bereich innovativer Therapien.

Zudem müssen sich Gentherapien in das vorherrschende regulatorische Netz-werk einfügen, bzw. müssen neue Regularien geschaffen werden, unter denen Gentherapien eingeführt und mit abgedeckt werden können. Neue Strategien, um innovative Therapieformen in **Einklang mit den regulatorischen Institu-tionen und der Erstattungssystematik** zu bringen, sind dabei der Schlüssel zum Erfolg zukünftiger Therapieansätze. Insgesamt weisen Gentherapien, ins-besondere wenn sie zur Behandlung einer seltenen Erkrankung eingesetzt wer-den, in Bezug auf die regulatorischen Anforderungen, aber auch hinsichtlich der Erstattung eine Reihe von **kritischen Aspekten** auf, welche bereits vor der Markteinführung (pre-launch Phase) beachtet werden sollten, um den Launch in Deutschland und dem Rest der Welt erfolgreich zu gestalten:

- die **geringe Anzahl an Patienten**, welche es zu **identifizieren** (eine spe-zifische Diagnose ist oftmals schwierig) und zu **rekrutieren** (eine Behand-lung erfolgt meist nur symptomatisch) gilt;
- den oftmals **geringen Bekanntheitsgrad der Erkrankung**, wodurch insbe-sondere der **unmet medical need** besonders früh im Prozess herausgear-beitet und dargestellt werden muss, um größtmögliche **Awareness** zu er-reichen;
- die **geringe Anzahl an (klinischen) Experten** auf dem jeweiligen speziel-len Fachgebiet, welche jedoch frühestmöglich überzeugt und **in den wei-teren Prozess eingebunden** werden sollten;
- die meist **limitierte Datenlage zum Launchzeitpunkt**, insbesondere in Bezug auf den Nachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie (ein-armiges Studiendesign, Phase II Studien, geringe Beobachtungsdauern, etc.);
- die **methodischen Anforderungen** in Bezug auf die klinischen Studien, wie die **Anzahl der Studienprobanden**, die **Kategorisierung der Krank-heitsschwere** oder die Einbindung **validierter patientenrelevanter End-punkte**;
- die einmalige aber dafür meist extrem **kostenintensive Applikation** der Therapien;
- die **derzeitigen Erstattungssysteme** weltweit und in Deutschland;

---

*Die Herausforderungen für ei-nen erfolgreichen Market Ac-cess von Gentherapien sind vielfältig*

---

- die **fehlenden erfolgreichen Präzedenzen**, an denen sich Behörden und Unternehmen orientieren können.

Aufgrund dieser vielfältigen Herausforderungen werden im Folgenden auf internationaler und nationaler Ebene die relevanten Positionen für die Zulassung und Erstattung von Gentherapien dargestellt, um darauf aufbauend den strategischen Optionenraum aufzeigen zu können, wobei sowohl aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens als auch aus Sicht der Kostenträger und Zulassungsbehörden sowie der nationalen Gremien ein **kollaborativer Ansatz** sinnvoll erscheint, um die Regularien und Systeme entsprechend der zukünftigen Anforderungen dieser neuen innovativen Therapien zu adjustieren oder neu zu entwickeln und so den Patienten eine optimale Versorgung garantieren zu können.

## 2. Regulatorische Aspekte

Bei vielen seltenen und bei einigen sehr schweren, d.h. lebensbedrohlichen Krankheiten, besteht nach wie vor ein extrem hoher ungedeckter Bedarf (unmet need) nach kurativen Therapieoptionen. Dies erhöht die Bereitschaft, solchen Therapien einen möglichst zügigen Marktzugang durch eine Zulassung zu ermöglichen (auch auf Basis niedrigerer Evidenzlevel), allerdings unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Therapien. Unternehmen, die Gentherapie-Studien planen, sollten daher frühzeitig mit den regulatorischen Behörden, aber auch mit den Kostenträgern in Dialog treten, um die Frage des optimalen Studiendesigns und damit zusammenhängende Problemstellungen, wie der Frage nach zufriedenstellenden Ergebnissen und deren Darstellung (*Outcome Measures*), adressieren zu können. Den Goldstandard klinischer Studien stellen randomisierte klinische Studien (randomized controlled trial, RCT) dar, welche im Fall von Gentherapie-Studien aufgrund der limitierten Anzahl an Studienteilnehmern und zum Teil invasiven Eingriffen bei Teilnehmern der Kontrollgruppe, häufig nur schwer zu verwirklichen sind. Da RCTs nicht immer möglich sind, werden adaptive Studiendesigns, gewertete Randomisierungen und Cross-Over Studien vorgeschlagen. Wie auch bei regulären Studien, stellt sich bei Gentherapie-Studien die Frage nach möglichen Spätfolgen der Therapie sowie nach der Langzeitwirkung (durability), welche im Laufe der zu kurzen Studiendauer noch nicht detektiert/untersucht werden können. Diese Limitationen tragen dazu bei, dass klinische Studien eine hohe Unsicherheit bezüglich Wirksamkeit, Nutzen und Sicherheit aufweisen.

Verschiedene Behörden haben sich teilweise bereits sehr intensiv mit potentiell neuen Anforderungen an das klinische Studiendesign für Gentherapien auseinandergesetzt, um einen möglichen Adjustierungsbedarf der bisherigen

---

*Insbesondere bei den Vorreibern im Bereich Gentherapie scheint ein frühzeitiger Dialog zwischen den Stakeholdern angeraten*

---



Richtlinien aufzudecken und umzusetzen. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung über die bisher geplanten und erfolgten Anpassungen auf internationaler Ebene (FDA, EMA, NICE) und nationaler Ebene (PEI, BfArM, DFG, G-BA) gegeben.

## Internationaler Blick - FDA (USA)

### Marktzulassungsprozess von Gentherapieprodukten – Involvierte Instanzen in den USA

In Amerika übernimmt das Department of Health and Human Services (DHHS) die Zuständigkeit der Überwachung von klinischen Studien. Weitere Organisationen, die unter dem Dach des DHHS wirken sind unter anderem das Office for Human Research Protection (OHRP), die FDA und das Office of Biotechnology Activities (OBA) der National Institutes of Health (NIH). Die FDA übernimmt dabei die primäre legislative Aufsicht über das Wohl der US-amerikanischen Bevölkerung und somit die Aufsicht über die Sicherheit und Wirksamkeit von medizinischen Produkten, bevor diese für Patienten zur Verfügung stehen. Im Speziellen unterliegen die von z.B. pUs eingereichten Protokolle zur Untersuchung und Beantragung der Marktzulassung von Gentherapieprodukten (GTP) unter anderem einem Review des Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), welches innerhalb des OBAs organisiert ist. Der Prozess der Marktzulassung von neuartigen Gentherapien steht besonderen regulatorischen Herausforderungen gegenüber, die sich aufgrund ihrer Neuartigkeit und der noch unbekannten Risiken, die mit solch einer Therapie einhergehen, ergeben. In den USA unterliegt die Regulierung therapeutischer Produkte der Zuständigkeit der FDA, insbesondere dem Center for Drug Evaluation and Research (CDER) oder dem Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), wobei Letzteres für den Bereich der Gentherapien zuständig ist. Innerhalb des CBERs wiederum liegt die Regulierungsaufsicht über Gentherapieprodukte und der Erlass regulatorischer Richtlinien beim Office of Tissues and Advanced Therapies (OTAT), ehemals The Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT). Die Regulierung von biologischen Produkten („Biologics“), unter anderem von Produkten mit einem erhöhten Risikopotential, zu denen GTPs zählen, erfolgt mittels des Abschnitts 351 des Gesetzes über öffentliche Gesundheitsdienste (Public Health Service Act, PHSA), weshalb sie oftmals als „351 Produkte“ bezeichnet werden. Bevor eine Gentherapie allerdings in klinischen Studien getestet werden kann, um eine Marktzulassung zu erhalten, muss zunächst ein investigational new drug (IND) Antrag gestellt werden und durch ein sogenanntes Institutional Review Board (IRB) die Erlaubnis erteilt bekommen, Studien an Patienten durchführen zu dürfen. Die Studiendurchführung und alle damit zusammenhängenden Prozessschritte müssen dabei nach Good Manufacturing, Tissue und Clinical Practices (GMPs, GTPs und GCPs) erfolgen. Die

---

*Die Vermarktung und Zulassung einer Gentherapie in den USA bedarf der Einreichung einer BLA (biologics license application)*

---

Vermarktung eines gentherapeutischen Produktes wiederum bedarf der Einreichung und Zulassung der biologics license application (BLA) durch das pharmazeutische Unternehmen bzw. die FDA. Die FDA gibt Unternehmen Richtlinien mit auf den Weg, die unter anderem Hilfestellungen für klinische Gentherapie-Studien bieten sollen. Zusätzlich bietet das CBER Unternehmen an, wissenschaftliche und regulatorische Beratungen (INTERACT (INitial Targeted Engagement for Regulatory Advice on CBER Products) meeting, Pre-IND meeting, etc.) in Anspruch zu nehmen, um frühzeitig gezielt auf offene Fragen und mögliche Hürden einzugehen.

### FDA-Richtlinien und Empfehlungen für Gentherapieprodukte

Gentherapien sehen sich im Vergleich zu „herkömmlichen“ Arzneimitteln einigen besonderen Herausforderungen gegenübergestellt (vgl. Abbildung 3), so dass sich der Zulassungsprozess zwangsläufig ebenfalls von denen konventioneller Therapien unterscheiden muss. Die Herstellung von GTPs muss klar definiert sein und nach standardisierten Prozessen erfolgen, wobei die Sicherheit der Therapie eine essentielle Rolle während der Entwicklung des Produktes, aber auch nach erfolgter Zulassung, spielt. 1996 wurde die „Gene Therapy Regulation: A Proactive Approach“ veröffentlicht, in dem die FDA, das NIH und dessen Unterkomitee RAC als regulierende Organe für die Erforschung und Anwendung von Gentherapien benannt werden. Für Gentherapien gelten ähnliche regulatorische Grundlagen wie für herkömmliche medizinische Produkte, die unter die sogenannten *Biologicals* fallen. Ein Unterschied liegt jedoch im Studiendesign, bei dem bereits in den klinischen Phase I-Studien erkrankte Personen, im Gegensatz zu gesunden Probanden, zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit des Produktes herangezogen werden können. Grund dafür sind insbesondere das vermeintlich unbekannte Risiko und ein dauerhafter Effekt der Therapien. Zusätzlich ermöglicht es den Wissenschaftlern schon frühzeitig, präliminäre Evidenz bezüglich der Bioaktivität des gentherapeutischen Produktes zu sammeln (Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products - Guidance for Industry, 2015).

Eine Übersicht der bestehenden **Gentherapie-spezifischer Richtlinien**, um den Schlüsselthemen wie der Produktsicherheit (Toxizität, Immunreaktionen, Sicherheit des Gentransfers und des Mechanismus *per se*, zeitlicher Verbleib des Virus im Körper, Analyse der genetischen Integrationsstellen, Monitoring der Langzeitriskien), der Produktreinheit und -wirksamkeit sowie der Homogenität und Einhaltung der Regularien der FDA zu begegnen, sind im Anhang in der Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt. Die Regulierung der Biologicals basiert auf einem wissenschaftsgeleiteten und risikobasierten Ansatz, damit

---

*Bei gentherapeutischen Studien können bereits ab den Phase I-Studien kranke Probanden eingebunden werden*

---



---

*Die Regulierung der Biologicals basiert auf einem wissenschaftsgeleiteten und risikobasierten Ansatz*

---



beurteilt werden kann, in wie weit die Kriterien eingehalten wurden. Gentherapie-Produkte, die ein potentiell höheres Risikoprofil für Nebenwirkungen aufweisen, unterliegen im Umkehrschluss einer genaueren Kontrolle. Ausführliche Informationen und original Richtlinien dokumente sind auf der FDA Homepage unter „Cellular & Gene Therapy Guidances“ zu finden.

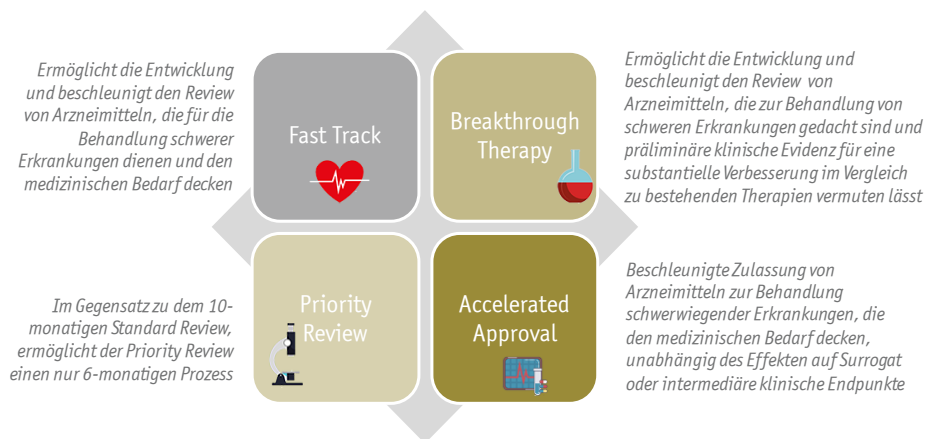
GTPs sind oftmals die einzige Therapieoption, die für Patienten mit lebensbedrohlichen oder seltenen Erkrankungen zur Verfügung steht. Um diesen Patienten einen schnellen Zugang zu teils lebensrettenden Therapien zu ermöglichen, hat die FDA vier Programme für einen **beschleunigten Zulassungsprozess** für Produkte entwickelt, die eine Behandlungsoption für schwerwiegende Erkrankungen bieten – fast track Designation, breakthrough therapy Designation, priority review Designation und accelerated approval. Seit 2017 steht laut Abschnitt 3033 des 21<sup>st</sup> Century Cures Act für Zell- und Gentherapien nun auch die Möglichkeit zur Verfügung, als Regenerative Medicine Advanced Therapy (RMAT) eingestuft zu werden (RMAT Designation). Voraussetzungen dafür sind, dass die Therapie zur Behandlung einer schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung dient und bei präliminärer klinischer Evidenz, dass das Produkt den bestehenden unmet medical need abdecken könnte (Abbildung 4). Bisher haben rund 15 Gentherapie Produkte einen RMAT Status und damit einen accelerated approval Prozess von der FDA zugesprochen bekommen. Die erste Gentherapie war LentiGlobin (Zynteglo™) vom U.S. Unternehmen bluebird bio zur Behandlung von  $\beta$ -Thalassämie (eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung des roten Blutfarbstoffs). Mittlerweile ist Zynteglo™ von der EMA zugelassen, die FDA-Zulassung wird für das zweite Halbjahr 2020 erwartet. Im Gegensatz zu den anderen fast-track Prozessen, benötigen RMAT-Therapien keine Evidenz, um zu zeigen, dass das Produkt eine wesentliche Verbesserung gegenüber bereits bestehenden Produkten bietet. Neben den beschleunigten Zulassungsprogrammen (Expedited Review) können medizinische Produkte, die der Behandlung von seltenen Erkrankungen (orphan diseases) dienen, zudem einen Orphan Drug Status zugesprochen bekommen („Orphan Drug Designation“). Sobald ein Produkt den Orphan Drug Status erhalten hat, erhält der pharmazeutische Unternehmer Beihilfe in Form einer Steuergutschrift in Höhe von bis zu 50% der klinischen Entwicklungskosten, einen Gutschein für den Erlass der Antragsgebühren sowie sieben Jahre Marktexklusivität für das jeweilige Produkt.

---

*Gentherapien für schwerwiegende Erkrankungen können in den USA beschleunigte Zulassungsverfahren durchlaufen*

---

## Beschleunigtes Zulassungsverfahren



**Abbildung 4: Übersicht über die beschleunigten Zulassungsverfahren (Expedited Programs) der FDA** – Fast Track Designation, Breakthrough Therapy Designation, Priority Review Designation, Accelerated Approval incl. the RMAT Designation für Zell- und Gentherapien (Guidance for Industry - Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics). Quelle: FDA

Die regulatorischen Behörden haben den medizinischen Wandel und das Potential der innovativen Therapien erkannt, weshalb die FDA dabei ist, ihre traditionellen Wege zu adaptieren, um Konzepte zu entwickeln, die an die Anforderungen an neue gentherapeutische Methoden angepasst sind.

Die wissenschaftsbasierten Standards bilden die Grundlage für neue Konzepte, bei deren Umsetzung sich die FDA als Brücke und nicht als Hindernis positionieren möchte. Im Februar 2019 wurde innerhalb des politischen Rahmens für regenerative Medizin das Richtlinienkonzept überarbeitet, das kürzere Verfahren für Gentherapieprodukte ermöglicht. Zusätzlich wurden 2020 drei krankheitsspezifische Richtlinien für Gentherapien gegen Hämophilie, seltene Erkrankungen und Netzhauterkrankungen veröffentlicht, die eine Hilfe zur Produktentwicklung für Unternehmer darstellen sollen, speziell in Bezug auf das Studiendesign von prä-klinischen und klinischen Studien. Das CBER veröffentlicht regelmäßig eine Richtlinien Agenda, worin geplante Dokumente für das anstehende Jahr vorgestellt werden, in der bereits eine weitere krankheitsspezifische Richtlinie für Gentherapien gegen neurodegenerative Erkrankungen angekündigt wurde. Außerdem hat die FDA den vielversprechenden Entwicklungen in Bereich Gen-Editing Rechnung getragen und wird noch in diesem Jahr die Leitlinie „Considerations for the Development of Human Gene Therapy Products Incorporating Genome Editing“ veröffentlichen. Dr. Gottlieb berichtete Ende 2017 von mehr als 600 aktiven investigational new drug applications (IND Antrag), die in den Bereich der Gentherapie fallen. Wissenschaftler des Massachusetts Institute of Technology (MIT) schätzen, dass ca. 40 der Gentherapien bis 2022 eine Zulassung erhalten werden, von derzeit 932 Kandidaten.

*„We need to make sure that we’re taking policy steps to enable these innovations to efficiently advance to benefit patients, while we maintain our gold standard for ensuring the safety and efficacy of new products.“*

Dr. Scott Gottlieb, Commissioner der FDA  
19. Dezember 2017

Dabei wird angenommen, dass ca. 45% der Produkte eine Behandlung von diversen Krebsarten anstreben.

### Anforderungen der FDA an Langzeit-Verlaufskontrollen von Gentherapie-Studienteilnehmern

Auch nach Erteilung der Zulassung sind pharmazeutische Unternehmen angehalten, von der FDA vorgegebene post-Marketing Vorgaben zu erfüllen. Diese beinhalten unter anderem die Dokumentation und Weitergabe von nach der Markteinführung auftretenden Nebenwirkungen und die Einhaltung zusätzlicher **post-Marketing Verpflichtungen**, wie dem Aufsetzen von Phase IV-Studien. Das FDA CBER hat erst kürzlich die Leitlinie „Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products“ aktualisiert, die nun auch das Dokument „Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events“ ersetzt. Hierin wird ein Rahmen geschaffen, der es erlaubt, das potentielle Risiko der Spätfolgen von Gentherapien einzuschätzen. Hierbei beruft sich die Guideline vor allem auf Erfahrungen, die bisher im Rahmen von Langzeit-Beobachtungen gemacht wurden. Des Weiteren werden ergänzend Empfehlungen ausgesprochen, die folgende Themen beinhalten:

- Die **Generierung von geeigneten Daten** aus präklinischen und klinischen Studien, um das potentielle Langzeitrisiko von Gentherapie-Studien einschätzen zu können;
- Spezifischer Rat bezüglich der **Dauer und des Designs von Langzeit-Beobachtungen**;
- Anleitung zur Feststellung, wie wahrscheinlich eine **Langzeit-Beobachtung** der Studienteilnehmer **wissenschaftlich bedeutsame Informationen generiert** und die Empfehlung zum **Anlegen eines Registers**.

Die FDA besteht nicht grundsätzlich auf einer **Langzeit-Beobachtung für Gentherapien**, so ist es bspw. im Falle von einem als gering einzuschätzendem Risiko verspätet auftretender Nebenwirkungen, die erst ab einem Jahr nach Gentherapie entstehen nicht notwendig. Allerdings ist die Empfehlung bei jedweder Gentherapie-Studie eine Langzeit-Beobachtung durchzuführen, unabhängig vom verwendeten Vektor und Transgen. Werden im Laufe der kontinuierlichen Beobachtung Bedenken bezüglich therapiebedingter Risiken festgestellt, so können Langzeit-Beobachtungen notwendig werden. Zudem sind Langzeit-Beobachtungen erforderlich, wenn zum einen die präklinischen Toxizitätsstudien vermuten lassen, dass durch die Transgen-Expression verspätete Toxizität entstehen kann, das Transgen ein funktioneller Ersatz des ursprünglichen Gens ist und das Transgen-Produkt potentiell immunogen ist, oder die klinischen Studien den Verbleib des Vektors oder ein sonstiges erhöhtes Risiko für Spätfolgen vermuten lassen. Denn je länger der Vektor in der Zelle bzw. im

---

*Eine wesentliche Vorgabe der FDA ist das Aufsetzen von Phase IV-Studien*

---



---

*Eine generelle Durchführung von Langzeit-Beobachtungen wird von der FDA empfohlen*

---

Körper vorliegt, desto größer ist das Risiko von Nebenwirkungen. Darüber hinaus soll bei Gentherapie-Produkten, die sich die Methode des Gen-Editings zu Nutzen machen, bei den Langzeit-Beobachtungen besonders auf die Off-Target-Effekte geachtet werden.

Langzeit-Beobachtungen sollten laut dem BRMAC (Biological Response Modifiers Advisory Committee) der FDA möglichst über einen minimalen **Zeitraum von 15 Jahren** erfolgen, wobei in einzelnen Studien eine verkürzte Beobachtungsdauer ebenso sinnvoll sein kann, solange die Dauer für die Gegebenheiten der jeweiligen Studien angemessen gewählt ist. Einige Studienteilnehmer eignen sich bspw. aufgrund einer geringen Lebenserwartung, eines generell schlechten Gesundheitszustands oder durch weitere Komorbiditäten und des Einflusses weiterer eingenommener Medikamente / Behandlungen weniger für eine Langzeit-Beobachtung als andere Patienten. Der Unternehmer ist dazu verpflichtet eine adäquate und akkurate Anamnese eines jeden Studienteilnehmers zu erheben und zu pflegen. Die FDA gibt in dieser Thematik ebenfalls Empfehlungen ab, welche Erhebungen über den Zeitraum der Langzeit-Beobachtung stattfinden und dokumentiert werden sollten. Allerdings sind Wissenschaftler und andere beteiligte Parteien dazu aufgerufen zusätzliche Informationen bezüglich des FDA Dokumentes zur Langzeit-Beobachtung von Patienten, die eine Gentherapie erhalten haben, beizusteuern.

---

*Der minimale Zeitraum der Nachbeobachtung sollte 15 Jahre betragen*

---

### Internationaler Blick - EMA (Europa)

#### Marktzulassungsprozess von Gentherapieprodukten – Involvierte Instanzen in Europa

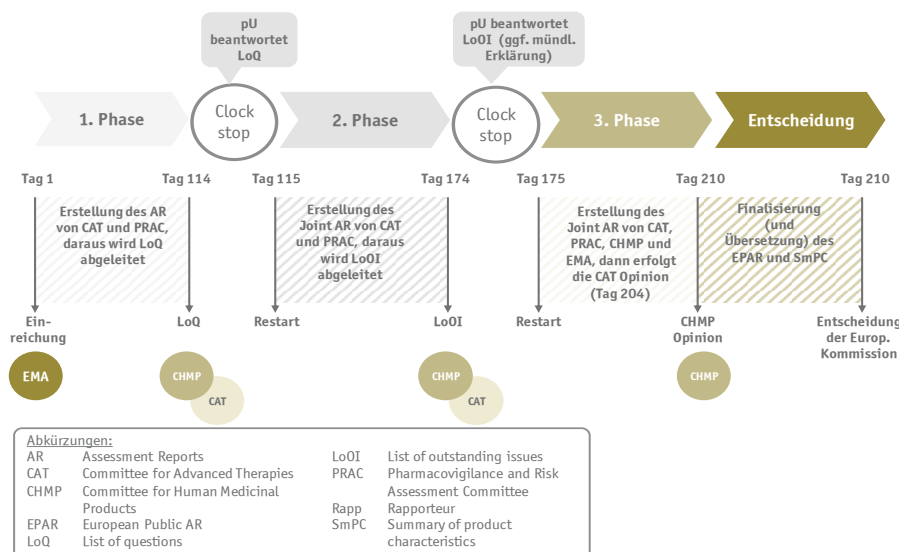
Die Gentherapeutika gehören neben somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebezubereitungen zur **Gruppe der Arzneimittel für neuartige Therapien** (advanced therapy medicinal products, **ATMP**). Diese können zentral auf europäischer Ebene zugelassen werden, sodass die Marktzulassung in allen Mitgliedsstaaten der EU gewährleistet wird. Grundlage für die Zulassung ist die Verordnung Nr. 1394/2007. Das zentrale Zulassungsverfahren wird von der EMA koordiniert. Innerhalb des Verfahrens wird unter Einbeziehung des Fachausschusses CAT (Committee for Advanced Therapy Medicinal Products) das Nutzen-Risiko-Verhältnis geprüft. Das CAT ist dabei für den initialen Review zuständig und gibt seine Zulassungsempfehlung an den Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) weiter, welcher wiederum eine darauf basierende Empfehlung an die Europäische Kommission weiterleitet. Die Europäische Kommission entscheidet abschließend über die Erteilung der Zulassung. Der Verfahrensablauf und die Bewertung der verschiedenen Komitees und der EMA werden in dem

---

*Die wesentliche Verantwortung für den Zulassungsprozess bei der EMA liegt beim CHMP und CAT*

---

Dokument „Procedural Advice on the Evaluation of ATMPs“ erläutert, ein Überblick ist in Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Übersicht des zentralen Zulassungsprozesses bei der EMA (vereinfachte Darstellung).** Innerhalb des Zulassungsprozesses kann während der Clock Stops das pharmazeutische Unternehmen auf potentielle Unsicherheiten oder identifizierte Risiken eingehen und seine Position darlegen. Quelle: EMA, SKC-Analyse

Generell gilt bei der Zulassung, dass ATMPs die gleichen Anforderungen wie „normale“ Arzneimittel erfüllen müssen, allerdings sollten darüber hinaus einige spezielle Aspekte beachtet werden. Eine Besonderheit von ATMPs ist bspw., dass sie vom Herstellungsort bis zur Verabreichung nachverfolgt werden müssen. Diese Daten müssen vom Zulassungsinhaber mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden. Aus diesem Grund bietet die EMA zu diesem Aspekt wissenschaftliche Beratungen an, welche die Einrichtung von Systemen zur Sicherheitsüberwachung betreffen. Darüber hinaus besteht auch bei der EMA die Möglichkeit einer beschleunigten Zulassung. So kann ein **Accelerated Assessment** beantragt werden, wenn es sich um ein Produkt von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit handelt, besonders im Hinblick auf innovative Therapien, zu denen auch die Gentherapien zählen. Wird der Antrag auf Accelerated Assessment bewilligt, so bewertet das CHMP den Zulassungsantrag innerhalb von 150 Tagen anstelle von 210 Tagen. Seit März 2016 bietet die EMA außerdem das **PRIME- Programm** (priority medicines) an, das einen frühzeitigen Dialog zwischen der Zulassungsbehörde und Entwicklern von vielversprechenden Arzneimitteln ermöglicht, um Entwicklungspläne zu optimieren und die Bewertung zu beschleunigen, damit diese Arzneimittel Patienten früher zur Verfügung stehen. Wenn ein Wirkstoff-Kandidat für das PRIME-Programm ausgewählt wurde, bekommt der Entwickler ein Mitglied des CHMP oder CAT zur Seite gestellt, das als Kontaktperson fungiert und schon vor der Einreichung

des Zulassungsantrags Hilfestellungen in Hinblick auf regulatorische Fragestellungen gibt. Auch innerhalb des PRIME-Programms besteht die Möglichkeit eines Accelerated Assessments oder einer **Orphan Designation**. Bei letzterer will die EMA finanzielle Anreize für die Entwicklung von Therapien gegen selten Erkrankungen schaffen, in dem sie den Entwicklern Beratung zur Zulassung, Marktexklusivität, sobald das Arzneimittel auf dem Markt ist, und Gebührenermäßigungen zuspricht.

### EMA-Richtlinien und Besonderheiten bezüglich ATMPs bzw. Gentherapien

Insgesamt bietet die EMA spezifische Richtlinien bezüglich gentherapeutischer Produkte an, von denen derzeit zwei von der EMA überarbeitet werden. Insbesondere die erste Revision der Richtlinie zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbeurteilung nach erfolgter Marktzulassung und des Risikomanagements der ATMPs, deren Draft Version im Februar 2018 veröffentlicht wurde<sup>1</sup>, zeigt, dass der Vormarsch der Gentherapien auch die EMA zu Adjustierungen ihrer Methoden veranlasst, um die pharmazeutischen Unternehmen bei der Entwicklung und dem Zulassungsprozess zu unterstützen bzw., um den neuen Anforderungen gerecht zu werden. Grundlage der Richtlinie bildet Artikel 14 (4) der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, nach der die EMA eine Richtlinie zur Follow-up Phase von ATMPs entwickeln soll. Die überarbeitete Richtlinie soll die Erfahrungen bisheriger Marktzulassungsverfahren einbeziehen. Der Fokus der Revision liegt dabei auf den folgenden Aspekten: Bei den Methoden zur Erkennung von Risiken und einer wirksamen Abmilderung ihrer Konsequenzen für die Patienten sollte darauf geachtet werden, Risiken frühestmöglich zu identifizieren, um die Erkenntnisse über den gesamten Prozess mit einbeziehen zu können. Übergeordnetes Ziel sollte dabei sein, Risiken zu verhindern oder zu minimieren. In diesem Sinne sollte mit dem risikobasierten Ansatz gearbeitet werden, um im Risikomanagementplan (RMP) die jeweiligen Sicherheits- und Wirksamkeitsaspekte adressieren zu können (Abbildung 6).

---

*Die EMA überarbeitet derzeit auf Basis der Präzedenzen eine der essentiellen Richtlinien für den Market Access Prozess von ATMPs*

---



---

*Die potentiellen Risiken der Gentherapien sollten den Phasen Herstellung, Handhabung, Applikation und klinisches Follow-up zugeordnet werden*

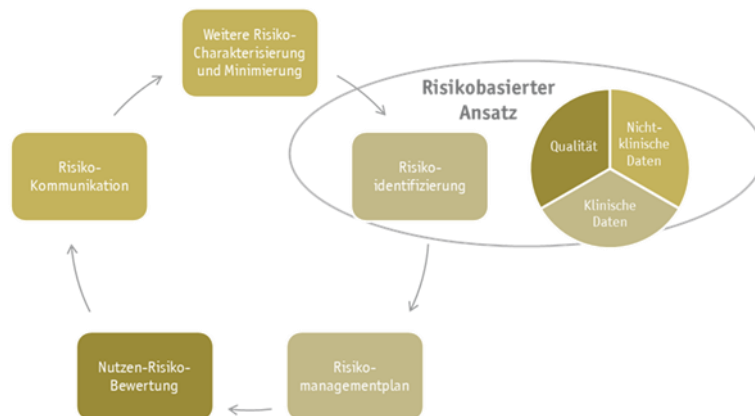
---



---

<sup>1</sup> Die Version befindet sich aktuell unter Revision.





**Abbildung 6: Risikobasierter Ansatz mit Risikomanagementplan nach "Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products" von Januar 2018.** Quelle: EMA, SKC-Analyse

Die Risiken sollten dabei den vier Phasen - Herstellung, Handhabung, Applikation und klinisches Follow-up - zugeordnet werden. Bei der **Herstellung** sind insbesondere Risiken in Bezug auf Qualitätsmerkmale, Lagerung und Distribution (Risiken bzgl. Übertragung von Krankheiten, Tumorigenität, Lagerung, Transport und Distribution) zu adressieren, während bei der **Handhabung** Risiken im Zusammenhang mit patientenassoziierten Erkrankungen / oder Begleiterkrankungen sowie potentielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (unerwünschte Immunogenität; Risiken im Zusammenhang mit beabsichtigten und unbeabsichtigten genetischen Veränderungen der Zellen des Patienten; frühe und späte Konsequenzen von Transplantation, Differenzierung, Migration und Proliferation; Risiken im Zusammenhang mit der Infektion mit Vektoren, die in Gentherapeutika verwendet werden; Risiken im Zusammenhang mit der klinischen Nachsorge, z.B. Immunsuppression oder, um potentielle Komplikationen zu behandeln) im Vordergrund stehen. Risiken der **Applikation** beziehen sich hingegen auf die medizinischen oder chirurgischen Eingriffe bzw. die Verabreichung des Arzneimittels (Infusion, Transfusion, Implantation). Dem **klinischen Follow-up** hingegen wird eine besondere Bedeutung zugeordnet, fokussiert werden dabei bspw. Spätkomplikationen wie das Auftreten von Malignomen oder einer erworbenen Autoimmunität.

### Anforderungen der EMA an das klinische Follow-up von ATMP-Studien

Generell gilt, dass Antragsteller, d.h. ggf. die pharmazeutischen Unternehmer, auch nach der Marktzulassung die Erhebung von weiteren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sicherstellen müssen. Dies kann durch **Extensionsstudien**, **zusätzliche klinische Studien** und auch **Registerdaten** geschehen. Dabei wird darauf hingewiesen, dass Beobachtungsstudien zwar eher zu realisieren sind als RCTs, aber insgesamt dennoch der Wunsch nach einer hohen internen Validität besteht. Dies kann zum Beispiel mit der Einbindung von Kontrollgruppen,

wie bspw. einer unbehandelten bzw. Placebo-behandelten Gruppe, erreicht werden. Bei der Initiierung der klinischen Studien sollten zur Feststellung früher oder später Komplikationen unterschiedliche Ansätze bei dem Studiendesign und der Analyse einbezogen werden, auch, um einen graduellen Anstieg oder die Abnahme der **Wirksamkeit über die Zeit dokumentieren** zu können. Diese Dynamiken sollten zwingend bei der Planung solcher Follow-up Studien berücksichtigt werden. Dabei sollten die Studien entsprechend der spezifischen Merkmale des Produkts und nicht nach allgemeinen Merkmalen der Produktklassifizierung aufgesetzt werden. Bei der Initiierung der Nachbeobachtung sollte auch der Aspekt der **Versorgungsrealität** einbezogen werden, so dass insbesondere für Ergebnisse zur Langzeitwirksamkeit, bspw., um die Beibehaltung des klinischen Nutzens oder die Heilung der Patienten zu dokumentieren, die Generierung von Registerdaten angemessen und auch erforderlich sein kann. Zu beachten ist, dass auch die Studienprobanden aus den Phase I Studien und Teilnehmer aus Compassionate Use Programmen nachbeobachtet werden sollten, um eine **umfassende Generierung von Langzeitdaten** zu ermöglichen. Um die Nachbeobachtung sicherzustellen, empfiehlt es sich nach Auffassung der EMA, das **WIE** der Nachbeobachtung bereits früh im Prozess einzubeziehen. Pläne des pharmazeutischen Unternehmers, wie z.B. Register neu aufzusetzen oder andere Datenquellen für die Nachbeobachtung zu nutzen, sollten während der pre-launch Phase bereits so ausgereift sein, dass nach dem Market Access eine **lückenlose Nachbeobachtung** möglich ist. So sollten potentiell notwendige Vereinbarungen mit anderen Stakeholdern, wie bspw. HTA (health technology assessment) Behörden oder Patientenvertretungen, zum Zeitpunkt der Zulassung bereits getroffen worden sein. Die dazugehörige Richtlinie speziell für gentherapeutische Ansätze ist „Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products“ (CHMP/GTWP/60436/07). Ein getrenntes Follow-up zur Erfassung der Daten nach Sicherheit und Wirksamkeit ist nicht notwendig. Stattdessen wird empfohlen, die weitere Datenerfassung, insbesondere bei dem Aufsetzen von Phase IV-Studien, zusammenzulegen. Die Anzahl der Patienten richtet sich nach der Größe der Patientenpopulation. So kann bei einer Studie mit einer Vielzahl an Patienten auch eine Teilmenge für das weitere Studienprogramm ausreichend sein, wenn die Auswahl der Teilmenge wissenschaftlich begründet werden kann. Bei seltenen Erkrankungen hingegen kann als Basis für die Anzahl der nachzubeobachtenden Patienten die Richtlinie „clinical trials in small populations“ (CHMP/EWP/83561/2005) verwendet werden. Die Dauer des Follow-ups ist nicht allgemeingültig spezifiziert und richtet sich nach dem individuellen Produkt. Insbesondere wenn ein Erhaltungseffekt festgestellt oder bewiesen werden muss oder spät auftretende Nebenwirkungen wahrscheinlich sind, ist eine

---

*Die Dynamik der Langzeitwirksamkeit muss mit der Post-Launch Datenerfassung erfasst werden können*

---



---

*Eine lückenlose Erhebung weiterer Daten nach Launch sollte sichergestellt werden*

---



lange Nachbeobachtungsdauer essentiell. Bei viralen Vektor-basierten Gentherapien werden generell circa 15 Jahre veranschlagt, wobei die **exakte Dauer erst zum Zeitpunkt der Marktautorisierung** festgelegt wird. Übergeordnetes Ziel der Follow-ups ist die Erfassung der Dynamik der Wirksamkeit der Behandlung, d.h. die Frage ob, und wenn ja wann eine Wiederholung der Behandlung nötig wird. Demnach steht in der post-Launch Phase bei gentherapeutischen Ansätzen die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit neben dem Monitoring der Immunogenität, der Evaluation des Risikos der Insertion und einer möglichen Aktivierung eines Onkogens in den modifizierten Zellen sowie der Überwachung der Applikation (insbesondere bei *in vivo* Behandlungen) im Fokus. Zur Risikominimierung können zusätzliche Aspekte herangezogen und als Teil der Marketing Authorisation Application (MAA) bzw. des RMPs eingereicht werden. Beispielsweise kann der Behandlungsort spezifiziert (z.B. Begrenzung auf Fachzentren) oder die Bereitstellung von Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal, Apotheker, Patienten, Pflegepersonal und Angehörige festgelegt werden.

Im Vorfeld der Überarbeitung dieser Richtlinie hat es bereits im Mai 2016 ein von der EMA geplantes Multi-Stakeholder Meeting zu ATMPs gegeben. In diesem Meeting sollten die verschiedenen Herausforderungen der Entwicklung von ATMPs aufgedeckt werden, sodass auch weiterhin intensiv an innovativen Therapien geforscht wird. Während der Diskussion wurde unter anderem gefordert, dass es verstärkt Anreize und regulatorische Unterstützung geben sollte. So könnte die Initiierung von ATMP-spezifischen Anleitungen, Workshops und Schulungen (bspw. zur Vergleichbarkeit der Therapien) aber auch die Förderung neuartiger Entwicklungswerkzeuge (Organoide, Extrapolation, Modellierung / Simulation, Biomarker) wichtige Mittel sein, den **Prozess der Marktzulassung für gentherapeutische Ansätze zu vereinfachen**. Eine Straffung der EMA-internen Regulierungsprozesse für ATMPs und / oder die vermehrte Nutzung von Instrumenten, die einen **frühzeitigen Zugang** ermöglichen (z.B. PRIME (priority medicines), adaptive Pfade, wissenschaftliche Beratungen, Zertifizierung und HTA-Parallelberatung), ebenso wie ein Überblick über die unterschiedlichen nationalen Anforderungen der einzelnen EU-Staaten könnten zusätzlich als Anreiz und Hilfestellung für die pharmazeutischen Unternehmen gesehen werden. Ein Teil dieser Vorschläge ist mit der Überarbeitung der ersten Richtlinien bereits umgesetzt worden und auch das CAT hat speziell für Gentherapien eine temporäre Arbeitsgruppe, welche unter anderem für die Vorbereitung und die Aktualisierung der Guidelines und der Reflection Paper zuständig ist, initiiert. Die bestehenden Verordnungen, Richtlinien und Empfehlungen sind im Anhang in Tabelle 2 zusammengefasst.

---

*Die Dauer der Nachbeobachtung ist noch nicht abschließend festgelegt, eine erste Empfehlung beläuft sich auf 15 Jahre*

---



---

*Die EMA steht in engem Austausch mit den Stakeholdern, um die Herausforderungen der ATMPs zu adressieren*

---

## Nationaler Blick – PEI, BfArM, DFG und G-BA

Die zuständigen nationalen Behörden für die Erteilung von Zulassungen für Humanarzneimittel sind in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Während die gesetzlichen Grundlagen der Arzneimittelzulassung zum einen auf europäischer Ebene über die EMA geregelt sind, beziehen sich nationale Regelungen unter anderem auf das Arzneimittelgesetz (AMG). Einheitliche rechtliche Rahmenbedingungen für diese Produkte sind nach und nach in der Europäischen Gemeinschaft geschaffen worden. Gentherapien fallen wie bei der EMA auch in Deutschland unter die ATMPs und sind hier ebenfalls mittels der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über ATMPs geregelt. Dies stellt eine Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung (EG) Nr. 726/2004 dar. Voraussetzung für den Beginn klinischer Studien ist auf nationaler Ebene die Genehmigung durch das PEI (§ 4b AMG (Sondervorschriften für ATMPs), §§ 40, 41, 42 (klinische Prüfung)). Durch das Innovationsbüro des PEI können zur Genehmigung der klinischen Studien von ATMPs aber auch zu den Therapiekonzepten, dem Herstellungsprozess, der nicht-klinischen Entwicklung sowie den nationalen und zentralen Zulassungen wissenschaftliche und prozedurale Beratungen von kleinen und mittelständischen Unternehmen in Anspruch genommen werden. Das Innovationsbüro wurde 2009 mit dem Fokus auf ATMPs gegründet, um deren Entwicklung am Standort Deutschland möglichst früh und zielgerichtet auf dem Weg zur Marktzulassung zu unterstützen.

Da Gentherapie-Arzneimittel eine neue Klasse von Arzneimitteln darstellen, die sich kontinuierlich weiterentwickeln, werden mittels regulatorischer Leitfäden in der Regel nur generelle Hinweise bereitgestellt. Die bestehenden rechtlichen Rahmenbedingungen für die Gruppe der biotechnologischen Arzneimittel sind auch für Gentherapien zunächst ausreichend. Zudem muss über Studien zum Nachweis von der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eines applizierten Gentransfer-Arzneimittels zumeist im Einzelfall entschieden werden, da die Anwendungsgebiete, Wirkmechanismen und Produktklassen oftmals unterschiedlicher Natur sind.

In Deutschland wurde 2001 das „Deutsche Register für somatische Gentransferstudien“ (DeReG) auf Betreiben der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT) und der Kommission Somatische Gentherapie in Freiburg eingerichtet und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Das Register scheint sinnvoll, um eine Steigerung der **Transparenz im Bereich der Gentherapien** zu erzielen. Die DFG fordert daher vor der Bewilligung von klinischen Forschungsprojekten die Registrierung der Gentherapie-

---

*Für Gentherapien in Deutschland gelten die grundsätzlichen rechtlichen Rahmenbedingungen der biotechnologischen Arzneimittel*

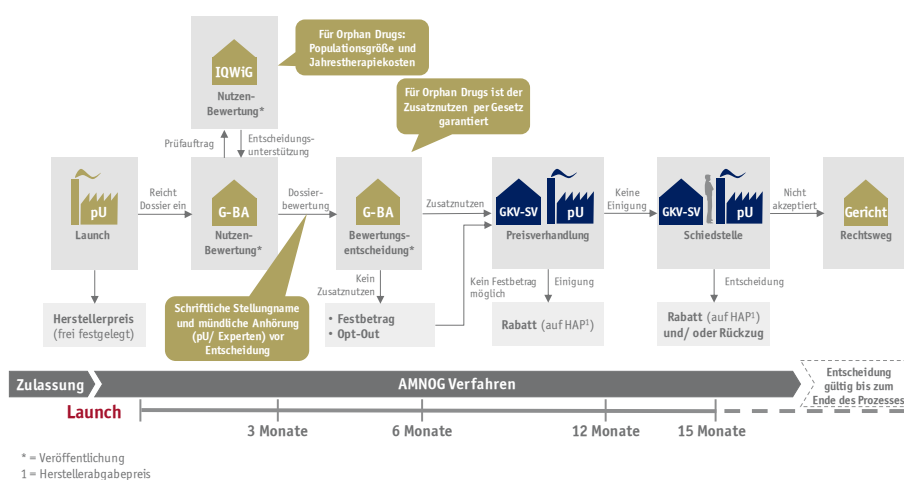
---

Studie im DeReG. Die Erfassung von Gentransfer-Studien der Phase I und II in einem zentralen Register hat sich bisher bewährt, weshalb eine Registrierung auch weiterhin Voraussetzung für eine Förderung durch die DFG bleiben soll.

Neben dem PEI, dem BfArM und der DFG, beschäftigen sich in Deutschland weitere relevante Stakeholder des Gesundheitssystems intensiv mit gentherapeutischen Ansätzen und den damit verbundenen Herausforderungen hinsichtlich der regulatorischen Aspekte und der Erstattungsproblematik. Erst im Februar 2018 hat bspw. der G-BA zusammen mit einigen Firmen und dem PEI verschiedenste Aspekte hierzu diskutiert. Am 01.04.2020 ist die Änderung des Fairen-Kassenwettbewerb-Gesetzes (GKV-FKG) in Kraft getreten, nach der ATPs einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterzogen werden müssen und nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h unterliegen. Damit gilt, dass das **AMNOG-Verfahren** (Abbildung 7) **in jedem Fall auch für ATPs** und damit für Gentherapien relevant ist. Das heißt pharmazeutische Unternehmen sind verpflichtet, ein Nutzendossier einzureichen, woraufhin die anschließenden Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) beginnen (nähere Informationen zu dem AMNOG Verfahren: White Paper: Orphan Drugs in Germany – lessons learned from AMNOG, best and worst practices and strategic implications“).

*Die Bewertung des Zusatznutzens einer Gentherapie erfolgt über das AMNOG-Verfahren*

### Das AMNOG-Verfahren in Deutschland



**Abbildung 7: Die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG).** Key-Beteiligte während des Verfahrens sind der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) der pharmazeutische Unternehmer, sowie der GKV-Spitzenverband (GKVSV). Quelle: G-BA, SKC-Analyse

Die einzige Ausnahme in diesem Setting bildet die Freistellung von der Nutzenbewertung aufgrund von Geringfügigkeit (§35a Abs. 1a SGB V i.V.m. §15 VerfO). Voraussetzung hierfür ist, dass die erwartbaren Kosten für die GKV innerhalb von 12 Kalendermonaten im stationären und ambulanten Sektor unter 1 Mio. € liegen. Dies ist eine Neuerung aus dem Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG), in dem entschieden wurde, dass der Erstattungsbetrag auch für den stationären Sektor als Höchstpreis Geltung beansprucht und demzufolge sich auch die Geringfügigkeitsschwelle auf die Kosten aus dem ambulanten und stationären Sektor bezieht. Für die Nutzenbewertung gelten bis dato die gleichen Anforderungen wie für „normale“ Arzneimittel, d.h. im Umkehrschluss, dass Gentherapien nur mit einer Orphan Drug Designation die damit verbundenen Vorteile der Nutzenbewertung zuerkannt bekommen – wie bspw. den per Gesetz festgelegten Zusatznutzen auch ohne Vergleich gegen einen zweckmäßigen Komparator und eine verkürzte Version des Dossiers. Bezüglich einer potentiell limitierten Evidenzlage, wie sie auch bei Orphan Drugs oftmals vorliegt, wird vom G-BA darauf verwiesen, dass unabhängig von Indikation, Therapieoption und Versorgungsrealität eine RCT den Goldstandard der Evidenz darstellt, **Registerdaten** jedoch als zusätzliche Evidenz genutzt werden können. Dazu gibt es im Rahmen des AMNOG jedoch bisher kaum praktische Erfahrung. Im August 2019 hat der Gesetzgeber mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) dem G-BA die Möglichkeit eingeräumt, für Orphan-Drugs oder Arzneimittel, deren Zulassung auf geringer Evidenz basiert, anwendungsbegleitende Datenerhebungen zum Zweck der Nutzenbewertung anzuordnen. Bisher haben lediglich fünf Wirkstoffe eine Registerauflage durch den G-BA bekommen (Asfotase alfa und Sebelipase alfa, Idebenon (EMA-Auflage), Afamelatonid und Cerliponase alfa), wodurch es zu einer Befristung des Beschlusses kam. Da die Zulassung der meisten Gentherapien auf Basis sehr geringer Evidenz erfolgte und sich die Langzeitwirkung der Therapien zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung nicht eindeutig abschätzen lassen, ist davon auszugehen, dass in Zukunft Registerauflagen bei Gentherapien eher die Regel als die Ausnahme sein werden. Anhand der Präzedenzen können die folgenden **Anforderungen des G-BAs an Register** abgeleitet werden, welche insbesondere durch die Relevanz der Register im Bereich Gentherapien von besonderer Bedeutung sind:

- Es wird empfohlen, das Register bereits **vor dem geplanten Market Access** aufzusetzen;
- Es muss auch **Evidenz über alternative Behandlungsoptionen** gesammelt werden, indem entweder eine Kontrollgruppe eingebunden wird oder das Register indikationsspezifisch ist und dementsprechend auch Daten von alternativ behandelten Patienten aufgezeichnet werden;

- Wenn es **EU-weite Register** gibt, sind auch diese Daten (komplementiert durch die **Daten der deutschen Kohorte**) einzureichen;
- Es sollten in jedem Fall **Daten über die Krankheitssymptome** und die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** generiert werden;
- Es müssen Daten über **patientenrelevante Endpunkte** gesammelt werden, die für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ sind;
- Register sollen **repräsentative Stichproben der Patientenpopulation** umfassen, bei (sehr) seltenen Erkrankungen sollte eine Vollerhebung das Ziel sein;
- **Kompatibilität** mit bereits existierenden Registern ist zu prüfen, um Dopplungen zu vermeiden.

### Präcedenzanalyse – Stand 2020

Gentherapien sind oftmals appliziert als Einzel- oder Kurzzeitgabe, woraufhin die Hoffnung einer dauerhaften Verbesserung oder gar Heilung schwerwiegender Krankheiten besteht. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die zugrundeliegende Evidenz der bereits am Markt befindlichen Gentherapien gegeben und einen Blick auf die Realisierung von Langzeit-Follow-up Plänen geworfen.

#### Glybera®

Der Fall Glybera®, ehemals vermarktet durch UniQure und zuletzt durch die Chiesi GmbH, hat aufgezeigt, dass die Zulassung per se nicht zugleich auch den Erfolg des Produktes garantiert. Nachdem sich das CHMP zuvor gegen das Produkt ausgesprochen hatte, erhielt das Orphan Drug Glybera® 2012 dann doch die EMA-Zulassung als *in vivo* AAV-basierte Gentherapie zur Behandlung von Erwachsenen, bei denen eine familiäre Lipoproteinasedefizienz (LPLD) diagnostiziert wurde, und bei denen schwere oder multiple Pankreatitis-Schübe trotz fettarmer Ernährung aufgetreten sind. Die Markteinführung in den einzelnen europäischen Ländern erfolgte jedoch erst einige Monate bzw. Jahre nach Erhalt der Zulassung. Die Beurteilung der **klinischen Wirksamkeit und Sicherheit** und die Zulassung erfolgten 2012 auf Basis von insgesamt 27 Patienten aus drei interventionellen, offenen, nicht Placebo-kontrollierten Phase III Studien (CT-AMT-010-01, -011-01 NCT01109498 und -011-02 NCT00891306). Dabei wurde die klinische Wirksamkeit von Glybera® primär anhand der Reduktion der Blutfettwerte (Senkung des Triglyzeridspiegels im Plasma) nach einmaliger (eine Behandlung beinhaltet ca. 60 Einzelinjektionen) intramuskulärer Injektion der Gentherapie bestimmt. Weitere Wirksamkeitsanalysen erfolgten in einer retrospektiven Langzeitanalyse mit einer me-

**GLYBERA**

**Chiesi**

dianen Follow-up Dauer von 5,6 Jahren mit 19 der Studienteilnehmer. Ergebnisse dieser Studie weisen auf eine Verringerung der Häufigkeit und Schwere der Pankreatitis-Schübe und einer Verminderung der Krankenhausaufnahmen und Aufenthalte auf Intensivstationen hin. Trotz limitierter Evidenzgrundlage wurde Glybera® unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen, begründet durch die Seltenheit der Erkrankung und den damit verbundenen Schwierigkeiten, ergänzende Daten zu erheben. Zudem erwies sich der Nutzen der Gentherapie anhand der vorliegenden Daten für die untersuchten Patienten superior gegenüber den mit ihr verbundenen Risiken. Das Unternehmen wurde angehalten, weitere Daten aus den Studien nachzureichen und ein Patientenregister (NCT03293810) zu etablieren, in dem Informationen zur Epidemiologie der Erkrankung und den demographischen Daten, der Sicherheit und Wirksamkeit der behandelten Patienten dokumentiert werden sollen, um Patienten auf lange Sicht beobachten zu können.

In Deutschland wurde Glybera® erst im November 2014 gelauncht und bildete damit die Grundlage des ersten Nutzenbewertungsverfahrens nach AMNOG für eine einmalig zu applizierende Gentherapie. Das Ergebnis der Bewertung durch den G-BA ergab einen nicht quantifizierbaren Nutzen. Damit ein Produkt auf dem internationalen Markt eine Chance auf Erfolg haben kann, muss neben einer eindeutigen Evidenzlage und den regulatorischen Rahmenbedingungen zudem die Vermarktungsstrategie gründlich durchdacht sein. Im Falle von Glybera® waren die „Jahrestherapiekosten“ von knapp 1 Million Euro pro Behandlung, die Behandlung von nur einem einzigen Patienten und die damit ausbleibende Bestätigung der Wirksamkeit am Ende ausschlaggebende Gründe für den Marktrücktritt der Therapie, nur fünf Jahre nach erfolgter Zulassung.

### Strimvelis®

Strimvelis®, entwickelt von GlaxoSmithKline (GSK) und vermarktet durch das Pharmaunternehmen Orchard Therapeutics, erhielt ebenfalls den Orphan Drug Status für die Behandlung von Patienten mit schwerem kombiniertem Immundefekt aufgrund von ADA-SCID (Schwerer kombinierter Immundefekt infolge Mangels an Adenosin-Desaminase), für die kein geeigneter Human-Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler Stammzellspender aus der Familie verfügbar ist. Die Zulassung der zweiten in Europa eingeführten Gentherapie basiert auf einer offenen pivotalen Studie der Phase I/II (NCT00598481, n=18) bei ADA-SCID Kindern, die kein HLA-kompatibles Geschwisterkind als Stammzellspender hatten und die auf PEG-ADA nicht zufriedenstellend ansprachen bzw. diese Therapie nicht vertrugen (6 Monate – 6 Jahre). In dieser Studie konnte eine optimale 100% Überlebensrate nach vier Jahren erzielt werden. Die mediane Follow-up Dauer beträgt 7 Jahre, in denen die Überlebensrate anhaltend 100%

**STRIMVELIS**

**Orchard  
Therapeutics**



betrug und die Mehrheit der Patienten eine langanhaltende Genkorrektur innerhalb ihrer T-Lymphozyten vorweisen können. Trotz einiger Nebenwirkungen, zu denen Fieber und Autoimmunreaktionen zählen, gilt Strimvelis® als gut verträglich. Normalerweise führt die Erkrankung ohne adäquate Behandlung in den ersten 1 bis 2 Jahren zum Tod. Die Mehrheit der Patienten benötigte nach erfolgter Einmal-Therapie keine weiteren Langzeit-Eingriffe ( $\geq 3$  Monate) wie der Gabe von PEG-ADA oder einer Stammzell-Transplantation. Zudem nahm bei den in der pivotalen Studie behandelten Patienten die Rate schwerer Infektionen während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes ab. Die 20-minütige intravenöse Infusion der Gentherapie muss in dem derzeit einzigen speziellen Transplantationszentrum in Mailand durch einen erfahrenen Arzt erfolgen, zudem werden die Patienten nachfolgend, zur Überwachung möglicher Langzeitfolgen und -wirksamkeit in ein Patientenregister aufgenommen. Ebenso Grundlage für die Erfassung von Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Strimvelis®-Therapie ist eine retrospektive, nichtinterventionelle Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (NCT03478670), zu deren Durchführung sich der Unternehmer verpflichtet hat und deren Ergebnisse der EMA vorzulegen sind. Aufgrund der ebenfalls sehr geringen Patientenzahlen lassen sich keine vollständigen Aussagen über die Sicherheit von Strimvelis® machen, zudem sind weitere Langzeit-Beobachtungen notwendig, um das Nutzen-Risiko-Profil beurteilen zu können. Durch den Einsatz eines retroviralen Vektors besteht ein potentiell Risiko der Entwicklung von Krebs und Autoimmunerkrankungen, obwohl solch ein Fall bisher noch nicht aufgetreten ist. Um dieses Risiko zu bewerten und zu minimieren, hat der pharmazeutische Unternehmer bereits eine Studie (NCT03232203) begonnen. Eine weitere Studie (NCT03311074) ist für Anfang Juni 2020 geplant. Ziel der Studien wird es sein, die potentiellen Auswirkungen des Einschleusens von Strimvelis®, wie beispielsweise die Aktivierung von Onkogenen durch eine neue Technik, zu evaluieren.

### Kymriah®

Die FDA-Zulassung der CAR-T Zelltherapie Kymriah® vom Pharmakonzern Novartis erfolgte im ersten Indikationsgebiet auf Basis der ELIANA-Studie (NCT02435849), einer offenen, einarmigen, multizentrischen Phase II Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit des intravenös verabreichten CTL019 in Kindern und jungen Erwachsenen (zwischen 3 und 25 Jahren) mit rezidiertem oder refraktärem B-Zell akuter lymphatischer B-Zell Leukämie (ALL) (n=63). Relevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, Lebensqualität, und Behandlungs-bedingte Mortalität und Morbidität. Der primäre Endpunkt stellt die Gesamt-Remissionsrate (Overall Remission Rate, ORR) über einen Zeitraum von drei Monaten nach Gabe dar. Mit Hilfe der Therapie konnte eine 83% ORR gezeigt werden, bei Patienten, von

**KYMRIAH**

**Novartis**

denen wohl weniger als 10% die ersten 5 Jahre nach Diagnose überlebt hätten. Zusätzlich konnte keine minimal residual disease (MRD, ein Blutmarker, der einen potentiellen Rückfall prognostizieren kann) detektiert werden. Trotz beeindruckender Werte schlug die Therapie bei elf Patienten nicht an und 29 Patienten erlitten nach sechs Monaten ein Rezidiv. Die mediane Follow-up Dauer beträgt 4,8 Monate, nach der die erwartete mediane Dauer des Ansprechens bisher noch nicht erreicht wurde. Eine Analyse des Blutes und des Knochenmarks konnte zeigen, dass Kymriah® auch noch nach zwei Jahren Behandlung vorzufinden war. Bedenklich an Kymriah® ist vor allem das Auftreten schwerer Nebenwirkungen, wie der Bildung eines Immundefekts und dem Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms, dem Cytokine Release Syndrome (CRS), bei der Mehrheit der Patienten nur acht Wochen nach Behandlung (79%). Allerdings verstarb bisher keiner der Patienten aufgrund der ernstzunehmenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen, im Gegensatz zu den Yescarta®-Studien (s.u.). Sowohl CRS als auch weitere neurologische Ereignisse können lebensbedrohlich sein. Circa 84% der (Full-Analysis-Set, n=68) Patienten waren zum letzten Datenschnitt noch am Leben. Insgesamt überwiegt jedoch laut den amerikanischen Zulassungsbehörden der Nutzen gegenüber den Risiken. Novartis Pharmaceuticals ist Sponsor einer CD19 CAR-T Zell Langzeit- Follow-up (LTFU) Studie, die es zum Ziel hat, alle mit CD19 CAR-T-Zellen behandelten Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren zu begleiten, um die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit zu ermitteln. Zudem soll der Verbleib des lentiviralen Vektors im Körper analysiert werden.

Kymriah®s FDA-Zulassung für die zweite Indikation bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffusem B-Zell-Lymphom (DLBCL), einem Non-Hodgkin Lymphom (NHL), nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien (die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen), erfolgte im Mai 2018. Insbesondere DLBCL ist eine Form von NHL, für die es nach Nichtansprechen auf andere Medikamente und einem Rückfall nur wenige Behandlungsmöglichkeiten gibt und die Patienten eine durchschnittliche Überlebensdauer von ca. sechs Monaten aufweisen. Die nach Priority Review erfolgte Zulassung ist auf der multizentrischen pivotalen Phase II JULIET Studie (NCT02445248, n=106) begründet, bei der die Patienten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Kymriah® behandelt werden und die Wirksamkeit und Sicherheit analysiert wurde. In dieser Studie konnte eine 50% ORR, primärer Endpunkt der Studie, ein vollständiges Ansprechen bei 32% und ein partielles Ansprechen auf die Therapie bei 18% der eingeschlossenen Patienten verzeichnet werden. Da Kymriah® auch in dieser Studie schwere Nebenwirkungen, wie CRS bei 74% der behandelten Patienten mit r/r DLBCL und neurologische Toxizität auslösen konnte, ist die Therapie in beiden Indikationen



nur eingeschränkt innerhalb eines Risk Evaluation Mitigation Strategy (REMS) Programmes erhältlich, um Nebenwirkungen schnellstmöglich erkennen und entgegenwirken zu können.

Nach der FDA sagte auch die EMA Kymriah® in beiden Indikationen ein beschleunigtes Zulassungsverfahren zu. Die EU-Zulassung von Kymriah® für beide Indikationen erfolgte im August 2018. Im gleichen Jahr wurde Kymriah® in Deutschland für beide Indikationen gelauncht. Neben der ELIANA Studie, die Zulassung im deutschen Versorgungskontext für die erste Indikation beruhte ebenso auf Basis der ENSIGN-Studie (NCT02228096), einer offenen, ein-armigen, amerikanischen Phase II Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der CTL0919-Therapie in Patienten im Alter von 3 bis 21 Jahren. In beiden Fällen, hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen. Die Jahrestherapiekosten pro Patient in Deutschland belaufen sich auf 320.00,00 € und sind somit teuer in Anbetracht der schweren Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Infusion auftreten können. Da die Nutzenbewertungen bis zum 15. März 2020 befristet waren, begannen nach Ablauf der Frist neue Bewertungen. Die Beschlussfassung der Verfahren wird Anfang September 2020 erwartet.

### Yescarta®

Yescarta® von der Firma Kite Pharma bzw. Gilead hat von der FDA „Priority Review“, „Breakthrough Therapy“ sowie den Status als „Orphan Drug“ erhalten. Die Zulassung des Orphan Drugs basiert auf der ZUMA-1 Phase II Studie (NCT02348216, n=108 Phase I + II, n=101 nur Phase II), mit dem primären Endpunkt der vollständigen Remissionsrate. In der Studie zeigten 72% der Patienten ein bedeutsames Ansprechen (Objective Response Rate, ORR) mit 51% der Patienten mit einer vollständigen Remission des Krebses nach einmaliger intravenöser Infusion von Yescarta®. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten nach der Applikation von Yescarta® blieben 42% der Patienten weiterhin in Remission, mit 40% der Patienten in vollständiger Remission. Die Durability von Yescarta® wurde anhand einer aktualisierten Analyse der ZUMA-1 Studienpatienten (n=108) ermittelt. Jedoch birgt Yescarta®, wie auch schon Kymriah®, als CAR-T Zelltherapie hohe Risiken, wie das Auftreten schwerer Nebenwirkungen, wie dem CRS und einer neurologischen Toxizität, die beide lebensgefährlich oder auch tödlich sein können. Drei Patienten verstarben während der klinischen Studien aufgrund der starken Nebenwirkungen. Yescarta® ist daher nur über ein eingeschränktes Programm im Rahmen einer Risikobewertungs- und Schadensminderungsstrategie erhältlich, wobei laut FDA das Krankenhauspersonal speziell geschult und für die Behandlung mit Yescarta® zertifiziert sein muss. Ähnlich wie bei anderen zugelassenen

## YESCARTA

## Gilead

Gentherapien hat sich den G-BA für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowohl für Patienten mit rediziviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL) als auch für Patienten mit rediziviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) mit einer Befristung bis zum 15. Mai 2022 entschieden. Yescarta® kann derzeit in etwa 15 Zentren verabreicht werden, wobei das Ziel langfristig bei etwa 70 bis 90 Zentren liegt. Um Aussagen über die langfristige Sicherheit treffen zu können, fordert die FDA ergänzend, dass der Unternehmer eine Post-Marketing-Beobachtungsstudie an Patienten vornimmt, die mit Yescarta® behandelt werden.

### Luxturna®

Luxturna®, von Spark Therapeutics, hat von der FDA den Status als Orphan Drug, Breakthrough Therapy und rare pediatric disease erhalten und lief unter Priority Review. Von der EMA hat Luxturna® ebenfalls den Orphan Drug Status erhalten. Die Zulassung erfolgte auf Basis der offenen, randomisierten und kontrollierten Phase III Studie (NCT00999609) zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit (derzeitig eingeschlossen n=31) in Kindern und Erwachsenen zwischen 4 und 44 Jahren mit biallelischer RPE65 Mutations-bedingter retinaler Dystrophie und ausreichend lebensfähigen Retinazellen. Zwei offene Dosis-Findungs-Studien der Phase I/II zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit (n=12 und n=11) erfolgten bereits im Vorfeld. Die Phase III-Studie zeigte nach einem Jahr Laufzeit signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen des primären Endpunktes Multi-luminance Mobility Testing (MLMT) Score Changes in der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe. Zusätzlich verbesserte sich der Full-Field Light Sensitivity Threshold (FST) und der Mobility Test Change score für das erste behandelte Auge in der behandelten Gruppe zur Baseline signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. 3-Jahres Follow-up-Daten der weiterlaufenden Phase III-Studie zeigen, dass der Effekt von Luxturna® auch nach dieser Zeit noch vorhanden ist. Zudem traten keine weiteren neuen Nebenwirkungen auf. Die Follow-up-Untersuchungen geben demnach wichtige Hinweise auf Wirksamkeit, Sicherheit und Dauerhaftigkeit der Gentherapie, weshalb ein Patientenregister aufgesetzt wurde (NCT03597399), um die langfristige Sicherheit von Luxturna® 5 Jahre nach Behandlung festzustellen. Darüber hinaus ist eine weitere Post-Marketing Beobachtungsstudie bei Patienten, die mit Luxturna® behandelt wurden, in Planung. Nachdem Luxturna® von Spark im Dezember 2017 von der FDA zugelassen wurde, hat die Behandlung des ersten Patienten, einem 13-jährigen Jungen aus New Jersey, am 20.03.2018 bereits begonnen. Um weitere Aussagen bezüglich der Vorteile/Nachteile einer mehrmaligen Applikation machen zu können, liegen derzeit allerdings keine Erkenntnisse bezüglich einer wiederholten Gabe der Gentherapie innerhalb eines

**LUXTURNA**

**Spark**

Auges vor. Spark Therapeutics hat die Gabe von Luxturna® auf Exzellenz Cluster (Ocular Gene Therapy Treatment Centers) beschränkt, in denen geschultes Personal zur Verfügung steht, um eine angemessene Patientenverpflegung zu gewährleisten. Luxturna® wurde im April 2019 in Deutschland zugelassen. Mit einem beträchtlichen Zusatznutzen ist Luxturna® das erste Nutzenbewertungsverfahren für Gentherapien, in dem vom G-BA eine höhere Nutzenkategorie zuerkannt wurde.

### Zynteglo™

Zynteglo™ ist die erste Gentherapie zur Behandlung von transfusionsabhängigen Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie (TDT). Die von der EMA zugelassene Gentherapie ist das bislang teuerste Arzneimittel in Europa und wird seit Mai 2019 auf dem Markt vom Pharmaunternehmen bluebird bio angeboten. Die EMA-Zulassung erfolgte in einer Rekordzeit im Rahmen des Priority Medicines (PRIME)-Programms. Außerdem erhielt Zynteglo™ den „Orphan Drug“ Status. Zynteglo™ wird als autologe Zelltherapie indiziert für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit TDT, die keinen  $\beta 0/\beta 0$  Genotyp haben, und die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) geeignet sind, für die aber kein humanes Leukozyten-Antigen (HLA)-kompatibler, verwandter HSZ-Spender zur Verfügung steht. Die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit erfolgten auf Basis offener, einarmiger Phase I/II-Studien (HGB-204, NCT01745120 und HGB-205, NCT02151526) und der laufenden Phase III-Studien (HGB-207, NCT02906202 und HGB-212, NCT03207009). In den Studien (HGB-207, n=16; HGB-205, n=4; HGB-204, n=11; HGB-212, n=4) bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie, bei denen regelmäßige Bluttransfusionen erforderlich waren, konnte gezeigt werden, dass Zynteglo™ die Notwendigkeit einer Bluttransfusion wirksam reduziert. Der primäre Endpunkt war die Transfusionsunabhängigkeit (TI) bis zum 24. Monat, definiert als gewichteter durchschnittlicher Hämoglobin (Hb)-Wert von  $\geq 9$  g/dl ohne Transfusionen über einen kontinuierlichen Zeitraum von  $\geq 12$  Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe der Studie nach der Infusion von Zynteglo™. Insgesamt 20 (HGB-207, n=9; HGB-205, n=3; HGB-204, n=8) der 24 Patienten (83,3 %), die keinen  $\beta 0/\beta 0$  Genotyp haben, erreichten bis zum 24. Monat eine TI. Die mediane Follow-up Dauer betrug 31,20 Monate, nach dem alle Patienten beim letzten Follow-up am Leben blieben. Die einzige schwerwiegende Nebenwirkung im Zusammenhang mit Zynteglo™ war die Thrombozytopenie.

Da diese vielversprechende Therapie von der EMA nur bedingt zugelassen wurde, müssen die Ergebnisse der laufenden Studien (HGB-207 und HGB-212) anschließend zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eingereicht werden. Auch der Beschluss des AMNOG-Verfahrens, in dem Zynteglo™

## ZYNTEGLO

**bluebird bio**

einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen bekommen hat, ist wegen der geringen Evidenz bis Mai 2025 befristet. Für die Neubewertung müssen auch dem G-BA, die von der EMA geforderten Studienergebnisse vorgelegt werden.

### Zolgensma®

Zolgensma® wurde von AveXis, einem Tochterunternehmen von Novartis entwickelt, und ist seit Mai 2019 in den USA auf dem Markt. Neben dem von der FDA erhaltenen „Orphan Drug“ Status hat Zolgensma® auch den „Fast track“, „Priority Review“ und „Breakthrough Therapy“ Status erhalten. Zolgensma® ist eine rekombinante Adeno-assoziierte virusbasierte Gentherapie, die zur Behandlung pädiatrischer Patienten unter zwei Jahren mit spinaler Muskelatrophie (SMA) vom Typ 1 mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen („survival motor neuron“), die für das Überleben der Motoneuronen erforderlich sind, angezeigt ist. SMA ist derzeit die häufigste vererbte, tödliche Erkrankung bei Säuglingen und führt zu Muskelschwäche. Die FDA-Zulassung erfolgte auf Basis der pivotalen Studie der Phase III („STRIVE-US“, NCT03306277) und weiteren Studien (AVXS-101-CL-101, NCT02122952 und „START“, NCT03421977). „STRIVE-US“ ist eine offene, einarmige, multizentrische und noch laufende Studie zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit des Onasemnogene APOB-primär bei Kindern unter sechs Monaten mit SMA (n=21). Um die Wirksamkeit zu evaluieren, wurden in der pivotalen Studie zwei primäre Endpunkte definiert einschließlich des Gesamtüberlebens im Alter von 14 Monaten und der Anteil der Kinder, die für  $\geq 30$  Sekunden bis zum Alter von 18 Monaten ohne Unterstützung sitzen konnten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (8. März 2019) war einer der 21 Patienten im Alter von 7,8 Monaten aufgrund einer Fortschreitung der Krankheit gestorben. Ein weiterer Patient trat im Alter von 11,9 Monaten aus der Studie aus, und die 19 verbliebenen Kinder zwischen 9,4 und 18,5 Monaten lebten ohne permanente Beatmung. Nach einmaliger Verabreichung der Therapie konnten 48% der Kinder in dem 18. Lebensmonat für  $\geq 30$  Sekunden lang alleine sitzen. Die Behandlung mit Zolgensma® schien gut verträglich zu sein, da die Nebenwirkungen der Schwere der Krankheit entsprachen und Patienten mit der geeigneten Therapie behandelt werden konnten. Die Sicherheitsergebnisse trugen dazu bei, dass ein Risk Evaluation Mitigation Strategy (REMS) Programm oder eine Sicherheitsstudie gemäß den von der FDA festgelegten Post-Marketing Vorgaben nicht notwendig waren.

Ende Mai 2020 ist Zolgensma® in der EU für die Behandlung von Patienten mit 5q SMA mit biallelischen Mutationen im SMN1-Gen und einer klinischen Diagnose von SMA Typ 1, oder Patienten mit 5q SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gen zugelassen worden. Um

## ZOLGENSMA

**AveXis**

die Wirksamkeit und langfristige Sicherheit von Zolgensma® zu erweitern, wurden zwei zusätzliche Studien (NCT03837184, NCT03461289) zum klinischen Portfolio von Zolgensma® ergänzt.

### Imlygic®

Im Gegensatz zu anderen Gentherapien beruht die Behandlung mit Imlygic® nicht auf einer einmaligen Gabe, sondern vielmehr auf einer kontinuierlichen Verabreichung über mindestens 6 Monate. Imlygic® (Talimogen laherparepvec) wird durch Amgen vermarktet und ist ein abgeschwächtes Herpes-simplex(HSV)-1-Virus, das genetisch verändert wurde, um Tumorzellen zu zerstören. Die Markteinführung in den USA erfolgte im Oktober 2015 und zwei Monate später in Europa. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass Imlygic® die erste onkolytische Immuntherapie ist, die in Europa zugelassen wurde. Als neuartige Gentherapie (ATMP) ist Imlygic® für die Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung indiziert. Die Zulassung stützte sich auf die offene, multizentrische, Phase III klinische Studie (n=436, NCT00769704) mit dem primären Endpunkt der dauerhaften Ansprechrate. In dieser Studie wurden 295 Patienten mit Imlygic® und 141 Patienten mit dem Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) behandelt. Dabei konnte gezeigt werden, dass 25% der mit Imlygic® behandelten Patienten ein anhaltendes Ansprechen erreicht hatten. Trotz der positiven Wirksamkeit der Behandlung mit Imlygic® gab es Bedenken hinsichtlich der Übertragung des Virus von behandelten Personen auf andere. In der Folge wurde das Unternezhmen aufgefordert, eine Post-Marketing Beobachtungsstudie (NCT02910557) mit Patienten durchzuführen, die zuvor Imlygic® erhalten hatten.

Imlygic® wurde im Juni 2016 für die gleiche Indikation auf dem deutschen Markt eingeführt. Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Imlygic® wurde anhand der Evidenzgrundlage evlauriert. Einen Zusatznutzen wurde jedoch vom G-BA aufgrund einer als ungeeignet erachteten direkten Vergleichsstudie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zugesprochen.

Basierend auf dieser zugrundeliegenden Evidenz der jeweiligen Therapieoptionen erfolgte die Beurteilung und die Zulassung durch die amerikanische bzw. europäische regulatorische Behörde. Der Zulassungsprozess ist sowohl durch die FDA wie auch durch die EMA zeitlich geregelt und Unterstützungsmöglichkeiten während des gesamten Prozesses, z.B. in Form von neuen oder überarbeiteten Richtlinien, Beratungsangeboten, Vergütungen und weiterer Hilfestellungen seitens der Behörden für die pharmazeutischen Unternehmen und involvierten Instanzen werden derzeit auf- bzw. ausgebaut. Doch auch nach

## IMLYGIC

### Amgen

erfolgter Zulassung (post-Launch) warten neue Herausforderungen auf pharmazeutische Unternehmer, die die Gentherapien vermarkten und ebenso erstattet bekommen wollen. Hier können bisherige Preismodelle, die für die Erstattung „normaler Arzneimittel“ nur bedingt auf die innovativen Therapien, wie den Gentherapien als Einmaltherapie, angewandt werden, da diese einer völlig neuen Logik folgen.

### 3. Preisbildung und Erstattung

#### Grundsätzliche Entwicklung von Preisstrategien – das Erstattungs-dilemma

Eine **Preisstrategie** basiert im Wesentlichen auf zwei Dimensionen: Ziele des Unternehmens und Charakteristika der Konsumenten. Weitere Faktoren wie die Art des Marktes (wettbewerbsgeprägt bis Monopolmarkt), regulatorische Anforderungen, Produktcharakteristika (z.B. der Innovationsgrad), regionale Preisunterschiede etc. haben einen zusätzlichen Einfluss auf die Preisstrategie. Der Arzneimittelmarkt ist durch sein enges regulatorisches Korsett und den damit verbundenen Anforderungen sowie durch die Eigenschaften der jeweiligen Patienten besonders geprägt. Je nachdem in welchem Land das Arzneimittel gelauncht bzw. in welcher Indikation das Arzneimittel eingesetzt wird, unterscheiden sich die externen Einflüsse auf den Preis erheblich. Generell gilt zwar, dass sich der Preis aus der Kostendeckungskomponente und der Profitkomponente zusammensetzt, allerdings besteht im pharmazeutischen Bereich dabei eine besondere Herausforderung: die **extrem hohen Forschungs- und Entwicklungskosten** des neuen Arzneimittels zu decken. In den meisten Produkten stecken Jahrzehnte an Forschung und Entwicklung, zu denen die zeitliche Dauer und Ausgaben der klinischen Phasen noch *on top* kommen. Differenziert werden muss hier jedoch auch nach den unterschiedlichen Investoren in der Entwicklungsphase eines Arzneimittels. So erfolgt ein großer Teil intensiver Grundlagenforschung in öffentlichen Einrichtungen, wie Universitäten, und erst in einem zweiten Schritt werden die gewonnenen Erkenntnisse ausgegliedert und meist von pharmazeutischen Unternehmen zur Marktreife gebracht. Dies wird oft zum Anlass genommen, dass der Preis für Arzneimittel nochmals kritisch hinterfragt wird. Insbesondere dann, wenn sehr hohe Preise aufgerufen werden, stellt sich die Frage, welcher Anteil der Kosten tatsächlich durch den pharmazeutischen Unternehmer getragen wurde. Die zweite Komponente ist ebenfalls insbesondere im pharmazeutischen Sektor von besonderer Relevanz: die **ethische bzw. moralische Komponente** wirkt sich im Gesundheitssektor stark auf den gesamten Entwicklungs- und Market Access Prozess eines neuen Arzneimittels aus, da es im Wesentlichen um das höchste Gut des Menschen geht – seine Gesundheit. Aus diesem Grund werden pharmazeutische Unternehmen oftmals besonders kritisch beobachtet, wenn

---

*Die Entwicklung einer Preisstrategie im Arzneimittelmarkt unterliegt besonderen Herausforderungen, wie den hohen F&E-Ausgaben*

---



es um die Veröffentlichung der Preise neuer Produkte geht. So kann aus einer Preismeldung schnell eine kontroverse Diskussion werden, wobei der Preis sowohl von öffentlicher als auch von Patientenvertreterseite zerrissen werden kann. Genauso schnell aber kann die Seite der Investoren bei einem vermeintlich zu niedrigen Preis laut werden oder – im schlimmsten Fall – beide Seiten. Das **interne und externe Erwartungsmanagement** spielt also im Vorfeld der Veröffentlichung des initialen Launchpreises eine weitere entscheidende Rolle. Aufgrund der wenigen Präzedenzen und der zum Teil sehr unterschiedlichen Indikationsgebiete sowie der Seltenheit der Erkrankungen wird insbesondere bei den Gentherapien die Veröffentlichung der Preise von den unterschiedlichen Interessengruppen und der Öffentlichkeit intensiv verfolgt. Denn mit der Bekanntgabe der meist hohen Jahrestherapiekosten werden die Gesundheitssysteme bzw. die Kostenträger der einzelnen Länder vor die Herausforderung der Erstattung gestellt. Dem Zugang zu innovativen Therapien stehen dabei die hohen Kosten gegenüber. Dies kann insbesondere unter Berücksichtigung der großen Pipeline an gentherapeutischen Behandlungen zukünftig eine essentielle Herausforderung darstellen, da zusätzlich zu den bisherigen Aspekten auch noch die Besonderheit der Gentherapie – die einmalige Behandlung – berücksichtigt werden muss. Diese neue Logik des gentherapeutischen Paradigmas stellt insbesondere die Kostenträger vor die Herausforderung der Konzipierung einer angemessenen Erstattung gentherapeutischer Ansätze, welcher mit den traditionellen Kostendämpfungsinstrumenten und Erstattungssystemen höchstwahrscheinlich nicht entgegengewirkt werden kann. Im Folgenden wird daher die der Gentherapie inhärente **Erstattungsproblematik** erläutert und **mögliche Lösungsansätze** auf nationaler und internationaler Ebene diskutiert. Ziel ist es dabei, Optionen aufzuzeigen, wie gentherapeutische Ansätze unter Einbezug der unterschiedlichen Interessenlagen erstattet werden können. Basis hierfür ist der Paradigmenwechsel hin zum kurativen Ansatz und der damit verbundenen Kostenlogik: so wird es zukünftig in diesem Feld weg von einer chronischen, oft lebenslangen Behandlung mit relativ klar kalkulierbaren und weitgehend konstanten Fixkosten hin zu einem extrem hohen Einmalaufwand, der im besten Falle zu einer lebenslangen Heilung ohne weitere Kosten führt, kommen. Die existierenden Krankenversicherungsalgorithmen, sowohl in der privaten wie auch in der gesetzlichen Krankenversicherung sind auf diese völlig andere Logik der Wertschöpfung bisher nicht anwendbar, so dass neue aktuarielle und versicherungsmathematische Ansätze entwickelt und möglicherweise in Versorgungsverträgen fixiert werden müssen.

---

*Das gentherapeutische Paradigma stellt insbesondere die Kostenträger vor die Entscheidung über eine adäquate Erstattung*

---

## Einführung in die bisherige Erstattungslogik in Deutschland

Für die Erstattung von Gentherapien, insbesondere Gentherapien, bei denen eine einmalige Gabe von Vektoren ausreichend ist, scheinen die bisherigen Erstattungsmodelle an ihre Grenzen zu stoßen. Die bestehende Erstattungssytematik von neuen Arzneimitteln in Deutschland ist generell getrennt für den ambulanten und den stationären Sektor. Während im ambulanten Bereich durch die **Nutzenbewertung von Arzneimitteln** gesetzlich bestimmt wird (§35a SGB V), dass die pharmazeutischen Unternehmer ein Nutzendossier beim G-BA einreichen müssen, um den Zusatznutzen des neuen Arzneimittels gegenüber den bestehenden Therapien darzulegen, ist in der stationären Versorgung eine Erstattung ohne Nutzenbewertung innerhalb des bestehenden DRG-Systems (Diagnosis Related Groups, diagnosebezogene Fallgruppen) möglich. Die Höhe der DRG wird dabei jedoch nicht auf Basis der Medikamentenkosten errechnet, sondern ist stattdessen durch die Diagnosen sowie die durchgeführten Operationen und Prozeduren bestimmt. Um eine höhere Erstattung zu erreichen, kann innerhalb des DRG-Systems durch das sogenannte **NUB-Verfahren** (neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, NUB) ein Antrag für eine extrabudgetäre Vergütung von den Krankenhäusern gestellt werden, die als Brückenfinanzierung wirkt, bis das DRG-System die zusätzlichen Kosten adäquat abbildet. In diesem Fall verhandelt das jeweilige Krankenhaus mit dem Kostenträger über die Höhe des zusätzlichen Entgelts sowie die geplante Fallzahl. Im ambulanten Bereich wiederum kann der Preis innerhalb der ersten 12 Monate vom pharmazeutischen Unternehmen frei festgelegt werden. Innerhalb dieses Jahres erfolgt innerhalb des AMNOG Prozesses die Nutzenbewertung durch den G-BA, welche die Basis für die anschließenden Preisverhandlungen zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-SV darstellt. Ab dem 13. Monat gilt der zwischen den beiden Parteien verhandelte oder gegebenenfalls auch der durch das Schiedsgericht festgelegte Erstattungsbetrag.

Eine potentielle Heilung von Krankheiten durch eine Gentherapie würde im derzeitigen Modell auf Basis einer einmaligen Erstattung des Medikaments (zum Zeitpunkt der Verabreichung) stattfinden – **Upfront Payment**. Die jeweilige Krankenkasse vergütet zu diesem Zeitpunkt die volle Höhe des verhandelten Erstattungsbetrags an den pharmazeutischen Unternehmer, obwohl sich die Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel erst im weiteren Verlauf nach der Behandlung zeigen werden. Dies ist mit einem hohen Risiko für den Kostenträger verbunden. Das System der Vorauszahlungen ist eine Herausforderung, die bei konventionellen Behandlungsoptionen nicht auftritt. Die Erstattung einer dauerhaften oder zeitlich begrenzten Behandlung hat den Vorteil,

---

*Das bisherige Erstattungssystem in Deutschland ist nicht für einmalige, kostenintensive Therapien ausgelegt*

---



---

*Bisher beruht die Erstattung auf dem System der Vorauszahlung – Upfront Payment*

---



---

*Die nicht geklärte Kosteneffektivität führt in diesem Modell zu hoher Unsicherheit*

---



dass die Patienten bei nachlassender Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder der Zulassung effektiverer Optionen die Behandlung absetzen und gegebenenfalls zu einem anderen Wirkstoff wechseln können. Die Erstattung erfolgt daher nur in diesem klar definierten Zeitraum, in dem der Patient einen Nutzen von der Therapie hat. Eine Vorauszahlung, wie bei einer einmalig applizierten Gentherapie, bedeutet, dass die Krankenkassen den vollständigen Betrag bereits vor und nicht während der Therapie erstatten müssen, obwohl die **Kosteneffektivität** meist noch **nicht abschließend evaluiert** ist. Mögliche Kosteneinsparungen bzw. eine Amortisierung durch die nicht mehr notwendige Weiterbehandlung werden zum Teil erst Jahre nach der eigentlichen Behandlung erreicht. Dadurch kommt es zu einem späten und mit Unsicherheit behafteten Break-Even für die Krankenkassen. Darüber hinaus ist durch die freie Kassenwahl der Versicherten nicht gewährleistet, dass die finanzierende Krankenkasse den Gegenfinanzierungs- bzw. Amortisierungseffekt auch bei sich verbuchen kann, da der Patient nach erfolgter Therapie auch zu einem anderen Kostenträger als nunmehr „geheilt“ wechseln kann. Ein Ausgleichsmechanismus für die Imbalance von Kosten und Nutzen zwischen den verschiedenen Kostenträgern existiert derzeit nicht. Das im Februar verabschiedete Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) sieht jedoch die Wiedereinführung eines Risikopools bis 2021 vor, aus den Krankenkassen für jeden Leistungsfall 80 Prozent der Leistungsausgaben, die 100.000 Euro pro Jahr überschreiten, erhalten sollen. Dies soll vor allem im Bereich der neuen hochpreisigen Arzneimitteltherapien für einen faireren Wettbewerb unter den Krankenkassen sorgen. Insbesondere im stationären Sektor führt das Upfront Payment zu einer Kontroverse, da der lebenslange Nutzen einer jährlichen Budgetverhandlung gegenübergestellt wird. Zusätzlich ist die Unsicherheit bei den Krankenkassen über die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung aufgrund der fehlenden Präzedenzen und Langzeitbeobachtungen sehr hoch, sodass aus Kostenträgersicht die hohen Preise der Arzneimittel ungerechtfertigt erscheinen können.

Diesem Dilemma zwischen den Preisvorstellungen des pharmazeutischen Unternehmens, welches seine vorgestreckten Kosten für Forschung und Entwicklung decken sowie seinen Umsatz durch den einmaligen Verkauf des Produkts sichern muss, und den Bedenken der jeweiligen Krankenkassen, welche keine Sicherheit über die Langzeitwirksamkeit und mögliche (späte) Nebenwirkungen der Behandlung und über die Möglichkeit, die hohen Kosten zu amortisieren, haben, gilt es, nicht nur in Deutschland, durch die Entwicklung innovativer Erstattungsmodelle entgegenzuwirken.

---

*Der (potentiell) lebenslangen Wirksamkeit stehen im stationären Sektor jährlichen Budgetverhandlungen gegenüber*

---

## Internationaler Blick – Wie werden die bisherigen Gentherapien erstattet?

### Glybera®

Glybera® wurde als erste Gentherapie Ende 2012 von der EMA zugelassen, die Markteinführung in Deutschland erfolgte allerdings erst im November 2014. Zur gleichen Zeit startete damit das bisher einzige AMNOG-Verfahren zur Bewertung des Zusatznutzens sowie die spätere Preisverhandlung mit dem GKV-SV und die damit verbundene Erstattung im ambulanten Sektor im Bereich der einmalig zu applizierenden Gentherapien. Im stationären Sektor wiederum wurde ebenfalls zum Zeitpunkt des Launches der NUB-Prozess für eine sachgerechte Erstattung der innovativen Methode initiiert. Während im AMNOG-Verfahren ein „nicht quantifizierbarer“ Zusatznutzen festgestellt und der verhandelte Preis aus den Verhandlungen mit dem GKV-SV nicht veröffentlicht wurde, war eine Erstattung im stationären Bereich über das **NUB-Entgelt** möglich. Der Erstattungsbetrag wird dabei durch individuelle Verhandlungen zwischen dem jeweiligen Krankenhaus und der Krankenkasse festgelegt. Seitdem wurde nur für den bisher einzigen Patienten in Deutschland ein individuelles Zusatzentgelt in Höhe von 900.000€ verhandelt. Im Oktober 2017 wurde Glybera® aufgrund der geringen Patientenzahlen, der bisher nicht quantifizierbaren Wirksamkeit und den hohen Behandlungskosten vom Markt genommen, während zeitgleich die auf fünf Jahre befristete Zulassung durch die EMA ausgelaufen ist.

### Strimvelis®

Strimvelis®, als zweite zugelassene Gentherapie in Europa (Zulassung Mai 2016), veranschlagt Behandlungskosten von 594.000€, womit die Therapie zu den teuersten Einmaltherapien weltweit zählt. In ganz Europa werden nur ca. 15 Kinder pro Jahr geboren, die an ADA-SCID erkrankt sind und bisher wurden außerhalb der Studien erst vier Patienten mit Strimvelis® behandelt, was einer sehr kleinen Patientenpopulation entspricht. Der erste Patient wurde im März 2017 in dem einzigen Behandlungszentrum in Europa, in Mailand, behandelt. Von der Zulassung bis zur Aushandlung und Erstattung der ersten Behandlung verging dabei etwa ein Jahr, dabei wurde ein patientenindividueller **Pay-for-Performance (P4P) Ansatz** ausgehandelt und zwar in Form einer **Ratenzahlung** des Erstattungsbetrags durch den Kostenträger, gekoppelt mit einer **Rückerstattung** durch den pharmazeutischen Unternehmer, GlaxoSmithKline, im Falle eines Misserfolgs. Im Januar 2018 erfolgte schließlich auch die Zulassung durch das NICE (National Institute for Health and Care Excellence) in U.K., als Kosteneffektivitätsgrenze wurden dabei 594.000€ angesetzt. Denn obgleich Strimvelis® mit immensen Kosten verbunden ist, liegen die Kosten der Alternativtherapien, wie der Substitution des ADA-Enzyms, bei ca. 400.000€

**GLYBERA**

**Chiesi**

**STRIMVELIS**

**Orchard  
Therapeutics**

pro Jahr, was auf lange Sicht gesehen die Kosten der einmaligen Gabe von Strimvelis® bei weitem übersteigt. Im März 2018 ging die Lizenz für Strimvelis® an die englisch-amerikanische Firma Orchard Therapeutics über.

### Kymriah®

Der Launchpreis für Kymriah® wurde in den USA mit etwa \$475,000 veranschlagt. Die Rechtfertigung des Preises wurde dadurch argumentiert, dass die Entwicklungskosten (laut Novartis etwa \$1 Milliarde) auf eine relativ kleine Anzahl von geschätzten 600 Patienten in den USA umgelegt werden müssten und zudem eine extrem aufwändige patientenindividuelle Herstellung erfolgt, welche mit etwa \$50,000 pro Patient kalkuliert wird. Ein weiterer Einflussfaktor in der weiteren Preisgestaltung ist das Konkurrenzprodukt im Bereich der CAR-T-Zelltherapien – Yescarta®, welches durch die Indikationserweiterung DLBCL von Kymriah® im Mai 2018 zum direkten Wettbewerber wurde. Bereits im Vorfeld gab es bei der Preisgestaltung einige Herausforderungen, da Investoren mit einem höheren und Patientenvertretungen mit einem niedrigeren Preis gerechnet haben. Hinzu kommt, dass die Entwicklung der Therapie nicht vollständig von dem pharmazeutischen Unternehmen, sondern zu Beginn durch Steuergelder finanziert wurde (bis zu \$200 mio.). Der Nutzen von Kymriah® steht zumindest für die FDA jedoch außer Frage, da die Studiendaten, wie z.B. die Ergebnisse im Bereich Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), überzeugt haben. Die Preissystematik von Novartis basiert auf einer „**Geld-zurück-Garantie**“ bzw. einem **Value-based Pricing -Ansatz**, das bedeutet, dass eine Erstattung auf Basis eines Abkommens mit CMS (Centers for Medicare and Medicaid) nur dann fällig wird, wenn der Patient innerhalb der ersten 30 Tage nach Behandlung auf die Therapie anspricht. Kritikerstimmen bemängeln jedoch, dass sich bei CAR-T Zell Therapien zunächst immer eine Wirkung erkennen lässt, ob diese jedoch von Dauer ist, lässt sich dabei hingegen frühestens nach 6 bis 12 Monaten feststellen. Die schweren Nebenwirkungen traten bei Kymriah® bereits nach einer medianen Dauer von nur 3 Tagen (max. 21 Tagen) nach Gabe auf, lassen jedoch auch nur bedingt Rückschlüsse auf die eigentliche Wirksamkeit der Therapie zu. Auch dies könnte ein Grund dafür sein, dass die Umsatzzahlen von Kymriah® zumindest im ersten Quartal 2018 mit etwa \$12 Mio. hinter den Erwartungen zurückgeblieben sind. Mittlerweile konnten die Umsätze jedoch deutlich gesteigert werden (\$278 Mio. in 2019). Novartis führt als Grund für den eher schleppenden Markteintritt vorallem Produktionsengpässe an, weshalb im November 2019 ein neues Werk in der Schweiz für die Aufbereitung von Kymriah® eröffnet wurde. Ein weiteres Werk in Frankreich wird momentan ausgebaut. Im August 2018 erfolgte die Zulassung von Kymriah® auch in Europa. Für das erste Jahr nach Eintritt in den deutschen Markt, in dem der pharmazeutische Unternehmer den Preis selbst festlegen kann, hat

## KYMRIAH

## Novartis

Novartis mit der GWQ (Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen) und dem Verband der Ersatzkassen (VDEK) einen Vertrag über das ein „Pay for Outcome“ Erstattungsmodell geschlossen, bei dem die Krankenkassen einen Teil der Therapiekosten zurückerstattet bekommen, wenn der Patient in einem definierten Zeitraum nach der Gabe von Kymriah® verstirbt. Für beide zugelassenen Indikationsgebiete wurde zudem im September 2018 jeweils ein AMNOG-Verfahren eröffnet. Da Kymriah® einen Orphan-Drug-Status besitzt, ist ein Zusatznutzen schon durch die Zulassung belegt, dennoch wurde Kymriah® nur ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zugesprochen, da die Nutzenbewertung auf sehr niedriger Evidenz von laufenden einarmigen Studien beruhte, weshalb der Beschluss eine einjährige Befristung hatte. Im März 2020 wurden für beide Indikationsgebiete zwei weitere AMNOG-Verfahren zur Neubewertung nach Fristablauf eröffnet, deren Beschlüsse im September 2020 erwartet werden. Laut G-BA gibt es in Deutschland in beiden zugelassenen Indikationsgebieten von Kymriah® zusammen etwa 490 bis 765 Patienten. Aktuell wird Kymriah® in Deutschland ausschließlich stationär verabreicht und wird aktuell in der Lauer Taxe mit einem Klinik-Einkaufspreis von 275.000€ gelistet. Damit ist der Preis gegenüber dem deutschen Markteinführungspreis von 320.000€ im Jahre 2018 bereits deutlich gesunken. Die Krankenhäuser können die hohen Kosten über ein NUB-Verfahren abrechnen. Jedes Krankenhaus, das eine neue Therapieform als NUB abrechnen möchte, muss die Leistung bis zum 31. Oktober für das Folgejahr beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zur Prüfung anmelden. 2019 haben 107 Krankenhäuser einen NUB-Antrag für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ gestellt. Diese Anträge haben von InEK einen NUB-Status 1 erhalten, was bedeutet, dass die Kriterien für eine NUB-Vereinbarung erfüllt sind und dass für diese Leistungen NUB-Entgelte vereinbart werden können.

### Yescarta®

Die zweite in den USA zugelassene CAR-T Zelltherapie nach Kymriah® ist die seit Oktober 2017 erhältliche Gentherapie Yescarta® von Kite Pharma bzw. Gilead. Mit einem Launchpreis von \$373.000 lag der Preis damit mehr als \$100.000 unter dem von Kymriah®. Auch hier liegen die Herstellungskosten pro Patient bei etwa \$50.000. Insgesamt wurde mit Yescarta® ein Umsatz von \$264 Mio. allein im Jahr 2018 erzielt. 2019 konnten die Umsätze deutlich auf \$456 Mio. gesteigert werden. Nach der EMA-Zulassung von Yescarta® im August 2018 hat auch Gilead im Juni 2019 einen Pay-for-Performance Rabattvertrag mit dem Verband der Ersatzkassen (VDEK) abgeschlossen, wonach Gilead einen Teil der Therapiekosten von aktuell 282.000€ (Taxe-Klinik-Einkaufspreis) zurückerstattet, wenn die Therapie nicht anschlägt. Der Vertrag hat eine Laufzeit von

## YESCARTA

## Gilead

zwei Jahren. Zudem sind im November 2018 zwei AMNOG-Verfahren für die beiden zugelassenen Indikationsgebiete von Yescarta® eröffnet worden. Laut G-BA kommen in Deutschland 440 bis 700 Patienten für eine Behandlung mit Yescarta® in Frage. Ähnlich wie im Falle von Kymriah® hat auch Yescarta® trotz Orphan-Drug-Status nur einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in beiden Indikationen zugesprochen bekommen. Zudem sind die Beschlüsse wegen der Unsicherheiten bezüglich der Langzeitwirkung der Therapie bis zum 15.05.2022 befristet. Wie auch Kymriah® wird Yescarta® ausschließlich stationär verabreicht. Auch für Yescarta® können die Krankenhäuser einen NUB-Antrag für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ stellen, über den die zusätzlichen Kosten abgerechnet werden können.

### Luxturna®

Die Kosten für die einmalige Therapie mit Luxturna® belaufen sich in den USA derzeit auf \$425,000 pro Auge. Um der Erstattungsproblematik entgegenzuwirken, arbeitete Spark eng mit Patientenvertretungen, Klinikern sowie öffentlichen und privaten Gruppen zusammen, um innovative Zugangsmodalitäten zu implementieren. So wurden unter anderem **ergebnisorientierte Erstattungsansätze** diskutiert. Mit dem Unternehmen Harvard Pilgrim Health Care wurde so bspw. ein **Rabattprogramm** ausgehandelt, welches auf der Wirksamkeit von Luxturna® basiert. Dabei wird die Kurzzeit- (nach 30 bis 90 Tagen) und Langzeitwirksamkeit (nach 30 Monaten) der Behandlung bewertet. Spark hat zudem einen Exklusivvertrag mit Express Script abgeschlossen. Dadurch entfällt für die Behandlung der Krankenhausapotheken-Zuschlag von sechs Prozent, was bei der hochpreisigen Therapie eine immense Kosteneinsparung bedeutet. Mit diesem innovativen Vertragsmodell sollen Behandlungszentren davor geschützt werden, Patienten zu behandeln, ohne von den Krankenkassen des Patienten die Kosten erstattet zu bekommen. Vor der europäischen Zulassung im November 2018, hat Novartis Ende Januar 2018 die Lizenz für Luxturna® in allen Ländern außerhalb der USA übernommen. In Deutschland wird Luxturna® ausschließlich stationär verabreicht und kann wie Kymriah® und Yescarta® über ein NUB-Verfahren (NUB-Status 1) abgerechnet werden. 2019 haben 21 Krankenhäuser einen NUB-Antrag für die Gabe von Luxturna® gestellt. Zudem ist die Therapie bereits im AMNOG-Verfahren begutachtet worden. Laut dem Beschluss des G-BA vom Oktober 2019 gibt es bei Luxturna® einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da die vorgelegten Studiendaten, jedoch keinen Rückschluss auf die Langzeitwirkung zuließen, wurde der Beschluss bis zum 31.12.2021 befristet, sodass nach Ablauf der Frist eine Neubewertung der Langzeitwirkung anhand von Daten aus Verlänge-

## LUXTURNA

### Spark

rungsstudien erfolgen kann. Laut G-BA kommen in Deutschland 100 – 530 Patienten für eine Behandlung mit Luxturna® in Frage. Laut Lauer Taxe liegt der Klinik-Einkaufspreis aktuell bei 295.000€ pro Auge und damit seit diesem Monat 50.000€ unter dem Launchpreis von 345.000€.

### Zynteglo™

Nach der EMA-Zulassung im Mai 2019, wurde Zynteglo™ im Januar 2020 auf den deutschen Markt gebracht. Damit ist Deutschland das erste Land in dem die Therapie vertrieben wird. Der Hersteller bluebird bio geht davon aus, die ersten Patienten in der ersten Hälfte dieses Jahres behandeln zu können. Mit einem Launchpreis von 1.575.000,00€ ist Zynteglo™ aktuell das teuerste Medikament auf dem europäischen Markt. Bluebird bio hat sich schon vor Zulassung mit den Kostenträgern zusammen gesetzt und ein erfolgsabhängiges Zahlungsmodell angeboten. Als erste Krankenkasse hat die AOK Rheinland/Hamburg dem Pay-for-Performance-Konzept zugestimmt. Mittlerweile sind weitere Ortsverbände der Krankenkasse gefolgt. Vorgesehen ist demnach eine über vier Jahre gestaffelte Zahlung: 20 Prozent der Gesamtsumme werden bei Verabreichung fällig, ein Jahr später weitere 20 Prozent, jedoch nur, wenn die Behandlung angeschlagen hat und der Patient keine Transfusionen benötigt. Danach wird der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ jeweils alle 12 Monate erneut überprüft. Nur bei anhaltendem Therapieerfolg sind jeweils die dritte, vierte und fünfte Rate zu begleichen. Im September 2019 ist auch das AMNOG-Verfahren für Zynteglo™ eröffnet worden. In seinem Beschluss vom 14.05.2020 spricht der G-BA Zynteglo™ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns geht der G-BA generell von einem hohen Verzerrungspotenzial aus. Außerdem bestehen für den G-BA, aufgrund der geringen Patientenzahl in den Studien, Unsicherheiten bezüglich des Anteils an Patienten im Anwendungsgebiet, die von einer Behandlung mit Zynteglo™ profitieren können. Laut G-BA kommen in Deutschland etwa 50 Patienten für eine Behandlung mit Zynteglo™ in Frage. Da zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch keine finalen Daten aus den zwei laufenden Studien und keine Daten aus der Follow-up-Studie bezüglich Langzeitwirksamkeit und -sicherheit vorlagen, hat der G-BA seinen Beschluss bis zum 15.05.2025 befristet. Als Auflagen für die Neubewertung nach Fristablauf hat der G-BA die Einreichung der finalen Daten der beiden laufenden Studien und der 5 Jahres-Daten der Follow-up-Studie gefordert. Zudem sollen in Anlehnung an die Auflagen der EMA Daten zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Zynteglo™ auf der Grundlage einer Registerstudie eingereicht werden.

## ZYNTEGLO

## bluebird bio



## Zolgensma®

Mit einem Preis von \$2,1 Mio. ist die seit Mai 2019 in den USA zugelassenen Gentherapie Zolgensma® das teuerste Medikament der Welt. AveXis, eine Tochtergesellschaft von Novartis, hat mit den Kostenträgern eine Ratenzahlung der Therapiekosten über fünf Jahre vereinbart. Dabei wird ein Teil der Kosten zum Zeitpunkt der Injektion fällig und die weiteren Raten richten sich nach dem Therapieerfolg, so dass die Kostenträger im Falle eines Nichtansprechens nicht den vollen Preis erstatten müssen. In der EU hat Zolgensma® zunächst im März 2020 eine „Positive Opinion“ des CHMP erhalten und ist letztendlich Ende Mai 2020 von der EMA zugelassen worden. In Deutschland haben die GWQ und AveXis bereits vor der Zulassung einen Vertrag mit einem erfolgsorientierten Erstattungsmodell abgeschlossen. Im Unterschied zu vorherigen Verträgen mit einem ähnlichen innovativen Erstattungsmodell werden bei diesem Vertragsmodell mehrere patientenrelevante Outcome-Parameter berücksichtigt, wobei AveXis das Risiko übernimmt, im Vertragsfall gestaffelt bis zu 100% der Arzneimittelkosten zurückzuzahlen. Es wird angenommen dass der Preis in Deutschland 1,9 Mio.€ betragen wird. Im Fall von Zolgensma® ist der Druck auf die Krankenkassen sehr groß. Bereits nach der Zulassung in den USA haben sich auch in Deutschland Eltern von betroffenen Kindern und Patientenvertretungen medienwirksam dafür stark gemacht, dass auch die deutschen Krankenkassen das hier nicht zugelassene Medikament im Rahmen von Härtefallentscheidungen bezahlen. Das nordrhein-westfälische Landessozialgericht entschied jedoch im März diesen Jahres, dass die Kassen nicht für Zolgensma® aufkommen müssen. Für weiteren Diskussionsstoff sorgte Zolgensma®, als Novartis Ende 2019 bekannt gab, 100 Dosen an erkrankte Kleinkinder verlosen zu wollen. Das Vorhaben stieß auf große Kritik, da eine solche Lotterie von vielen Seiten als unethisch empfunden wurde.

## Imlygic®

Imlygic®, die erste zugelassene onkolytische Immuntherapie in Europa, wurde in Deutschland mit einem Launchpreis von 234.770€ pro Patient veranschlagt. Die Bewertung des G-BA hat Imlygic® keinen Zusatznutzen zuerkannt. Dies führte zu einer Entscheidung des Erstattungsbetrags durch die Schiedsstelle. Nach der Preisverhandlung ist der Preis von Imlygic® mit aktuellen Jahrestherapiekosten von 119.467€<sup>2</sup> pro Patient deutlich gesunken. Dies entspricht einem Nettorabatt von 52,11%. Imlygic® ist somit das erste Gentherapeutikum, dessen Erstattungsbetrag durch ein Schiedsverfahren festgelegt wurde. Da die

## ZOLGENSMA

### AveXis

## IMLYGIC

### Amgen

<sup>2</sup> Lauer Taxe, Stand Mai 2020



Behandlung mit Imlygic® von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden soll und Risiken einer Übertragung und herpetischer Komplikationen entstehen können, wird Imlygic® ausschließlich stationär verabreicht. Aufgrund des Applikationsmodus (kontinuierliche Gabe) lassen sich die Therapiekosten von Imlygic® schwer mit anderen Gentherapien vergleichen. Die Abrechnung der Therapiekosten mit Imlygic® ist durch das NUB-Verfahren möglich. Außerdem hat Imlygic® vom InEK einen NUB-Status 1 für 2019 erhalten. Insgesamt haben, im Jahr 2019, 235 Krankenhäuser einen NUB-Antrag für die Therapie gestellt. Zurzeit gibt es keine genaueren Angaben über Kliniken, die bereits die Behandlung mit Imlygic® einsetzen. Schätzungen besagen, dass die Behandlung in Deutschland von etwa 65 Melanom-Zentren angeboten wird. Laut G-BA Beschluss und je nach Patientengruppen gäbe es in Deutschland ungefähr 35 – 450 Patienten, die von einer Behandlung mit Imlygic® profitieren können.

### Erste nationale und internationale Reaktionen der Behörden

Die Entwicklung individueller Preissysteme wird bei den Vorreitern im Feld der Gentherapien bereits fokussiert und der Großteil der pharmazeutischen Unternehmen zeigt sich zumindest gegenüber der Öffentlichkeit aufgeschlossen gegenüber neuen Erstattungsmodellen und auch Kostenträger lassen sich zum Teil auf individuelle Lösungen ein. Allerdings zeigt sich auch heute schon, dass sich diese neuen Therapiemöglichkeiten mit Herausforderungen auseinandersetzen müssen, die nicht nur regulatorische Anforderungen, sondern auch Erstattungsfragen betreffen. Dies geht oftmals mit einer Menge an Schreibaarbeit und Diskussionspotential für die Betroffenen einher und verdeutlicht die Notwendigkeit einer **fundierte strategischen Vorbereitung**, um auf etwaige unvorhersehbare Situationen reagieren zu können.

Aus den **USA** gab es bereits erste Rückmeldungen zur Erstattungsfrage. So bestätigt das **ICER**, dass beide Car-T Zell Therapien (Kymriah® und Yescarta®) trotz des hohen Preises kosteneffektiv im Vergleich zu dem bisherigen SoC (Standard of Care), den Chemotherapien, sind, da der Preis der Therapie an dem klinischen Wert ausgerichtet ist. Die Therapiekosten von Luxturna® werden im Gegensatz dazu vom ICER als zu hoch bewertet. Ein Rabatt von 50% - 70% wäre demnach angemessen, damit die Behandlung als kosteneffektiv bewertet werden kann. Denn trotz der Neuartigkeit der Therapie und der Vorreiterrolle auf dem Feld der Gentherapien kann die **Kosteneffektivität**, laut ICER, unter der Annahme einer 10- bis 20-Jahre andauernden Wirksamkeit nicht erreicht werden. Neben der Prüfung der Kosteneffektivität empfiehlt das ICER nach einer Expertendiskussion mit den unterschiedlichen Stakeholdern, dass:

---

*In einer ersten Evaluation des ICER wurden Kymriah® und Yescarta® als kosteneffektiv angesehen*

---

- Bei Behandlungen, die sowohl einen großen Einfluss auf die Behandlung bzw. den bisherigen Behandlungsstandard als auch auf die Versorgungskosten haben, die Hersteller, Versicherer und Anbieter sich vor Marktzulassung mit der FDA treffen sollten, um die **Rolle des Medikaments in der Versorgungsrealität** zu klären, die Zielpopulation zu definieren und Pricing Parameter sowie mögliche Erstattungsmodelle zu diskutieren. Dies könnte eventuelle Verzögerungen bei der Behandlung nach dem Markteintritt vermeiden, da bereits früh im Prozess die Unsicherheiten auf Kostenträgerseite adressiert werden würden.
- Bei einer **limitierten Datenlage** eine der folgenden Optionen gewählt wird: Ein niedriger Launchpreis, der angehoben wird, sobald die Langzeitdaten die Wirksamkeit und Sicherheit bestätigen oder ein hoher Launchpreis, wobei Rabatte oder eine Rückerstattung stattfinden sollte, wenn die „real world evidence“ die Erwartungen nicht bestätigt.
- Value-based Pricing-Ansätze auch im Zusammenhang mit der **Erschwinglichkeit** der Therapie für Kostenträger bzw. Versicherern gesehen werden müssen, wobei die Erschwinglichkeit auf Basis der Größe der Zielpopulation beurteilt werden sollte.
- **Register** zur Sicherstellung des langfristigen Follow-ups aufgesetzt werden, in welche alle behandelten Patienten einbezogen werden.

Das **NICE** in U.K. ist aufgrund des Bewertungssystems den regulatorischen Anforderungen gemeinsam mit der Erstattungsproblematik von Gentherapien entgegengetreten. In Zusammenarbeit mit der York Universität hat das NICE dazu eine Mock Studie über CAR-T Zelltherapien angelegt, um die Eignung der aktuellen Methodik bei der Bewertung für neue Gentherapien zu bestimmen. Fokus hierbei war, ob trotz der meist limitierten Datenlage die klinische Wirksamkeit hinreichend belegt und eine angemessene Kalkulation der Kosten der Behandlung erfolgen kann. Grundlage für die Studie waren die drei speziell mit regenerativer Medizin und Zelltherapien verbundenen Herausforderungen für die Methodenbewertung des NICE - hohe Kosten pro Patient, eine schwache Evidenzlage, ein potentiell hoher gesundheitlicher Nutzen. Fazit des abschließenden Berichts ist, dass die derzeitigen Methoden durchaus geeignet sind, um auch neuartige Behandlungen wie Gentherapien zu beurteilen. So sollten Anforderungen an die Sicherheit, Wirksamkeit und Kosteneffektivität generell bestehen bleiben, allerdings könnten **spezifische Regelungen bezüglich potentieller Zahlungsmodelle** und anderer Parameter, wie bspw. dem Diskontierungssatz, weiter gefasst werden. Hinsichtlich des Diskontierungssatzes wurde so bspw. vorgeschlagen, dass aufgrund der Unsicherheit über den tatsächlichen Budget Impact solcher Therapieoptionen der derzeitige **Diskontierungs-**

---

*In UK wurde durch eine Mock Studie die generelle Eignung der bisherigen Methode für die Bewertung Gentherapien festgestellt*

---

**satz** von 3,5% auf 1,5% abgesenkt werden könnte. Bei der Beurteilung gentherapeutischer Ansätze sollte zudem der Unsicherheitsaspekt als wesentliches Merkmal bei der Bewertung und Kostenkalkulation einberechnet werden. Insbesondere in Bereichen in denen potentiell ein hoher Patientennutzen erreicht wird, sollten **innovative Zahlungsmethoden** in Betracht gezogen werden. Auf diese Weise kann der Zugang zu den Therapien für die Patienten gesichert, jedoch das Risiko zwischen Kostenträgern und pharmazeutischen Unternehmen geteilt werden. Eine besondere Herausforderung stellt die Finanzierung von Gentherapien im stationären Sektor dar, da die derzeitigen Mechanismen derzeit noch nicht die Erstattung solcher innovativen aber kostspieligen Therapien gewährleisten können. Als kosteneffektiv wurden in der Studie für eine kurative Therapie 528.000 Pfund angesetzt, unter der Annahme, dass unter der Therapie 10 QALYs (Quality-Adjusted Life Year; qualitätskorrigierte Lebensjahre) erreicht werden. Allerdings ist dies nur eine beispielhafte Berechnung, sodass für andere Therapien, insbesondere unter Einbezug der möglicherweise hohen Hospitalisierungskosten kombiniert mit einem niedrigeren Patientennutzen, durchaus geringere Jahrestherapiekosten als kosteneffektiv bewertet werden könnten.

Auf **gesamteuropäischer Ebene** hingegen wurden noch keine Statements zur Erstattungsmethodik oder generellen Kosteneffektivitätsgrenzen abgegeben, dies lässt sich allerdings darauf zurückführen, dass die Erstattung innerhalb der einzelnen europäischen Länder aufgrund der unterschiedlichen Gesundheitssysteme individuell geregelt wird, wodurch sich zentrale Ansätze nur schwer durchsetzen lassen. Die spezifischen Anforderungen an potentielle Erstattungsmodelle von Gentherapien können sich daher länderabhängig stark unterscheiden. In **Deutschland** wurde ähnlich wie in U.K. bisher lediglich geregelt, dass für Gentherapien die bisherigen Methoden (bspw. AMNOG-Verfahren inkl. Preisverhandlung mit dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen im ambulanten Bereich) zum Tragen kommen. Dennoch erscheint es sinnvoll, auch auf Basis der zum Teil innovativen Ansätze der bisherigen Präzedenzen in diesem Bereich den Optionenraum für die Erstattung gentherapeutischer Ansätze näher zu beleuchten. Die individuellen Verträge, die einige Kassen und Hersteller von Gentherapien bereits geschlossen haben, zeigen, dass auch das deutsche Gesundheitssystem offen für neue Erstattungsmodelle ist.

### Möglichkeiten der Erstattung für Gentherapien in der Übersicht

In einem Teil der bisherigen Methoden und Verfahren unterschiedlicher Behörden wird bei der Bewertung neuer Arzneimittel die **Kosteneffektivität** kalku-

---

*Die Optionen für innovative Erstattungsmodelle sind vielfältig*

---

liert, um auf dieser Basis einen maximalen Preis bzw. maximale Kosten bestimmen zu können (siehe bspw. NICE und ICER). Diese Modelle basieren auf zunächst hypothetischen Annahmen der tatsächlichen Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen Produkts und sind daher mit Unsicherheiten behaftet. In Deutschland ergibt sich der Erstattungsbetrag als der ursprünglich festgelegte Preis des pharmazeutischen Unternehmers abzüglich eines Rabatts (§130b sowie §130a SGB V). Die **offiziellen Preisanker**, welche als Basis für die Kalkulation bzw. die Verhandlung des Erstattungsbetrags dienen, sind der vom G-BA bestimmte Zusatznutzen, die Kosten vergleichbarer Arzneimittel und das nach Kaufkraft adjustierte und nach Umsatz gewichtete europäische Preisniveau des Arzneimittels. In einer 6-monatigen Preisverhandlung wird der Preis zwischen dem pharmazeutischen Unternehmen und dem GKV-SV schließlich unter Einbezug weiterer Aspekte, wie dem Budget Impact und auch dem Verhandlungsgeschick der Parteien, verhandelt und der Rabatt festgelegt. Insgesamt handelt es sich sowohl bei diesem Modell als auch bei den Verfahren des NICE und des ICER im weitesten Sinne um **nutzenbewertungsbasierte Modelle auf Basis der pre-launch Evidenz** des pharmazeutischen Unternehmens, die als Grundlage für die Bestimmung einer adäquaten Erstattung herangezogen werden. Zudem beruhen derzeit fast alle Systeme auf dem Konzept der Vorauszahlung (**Upfront Payment**).

Eine Möglichkeit für die Erstattung von Gentherapien ist es, **Annuitäten-basierte Modelle** zu entwickeln. Die Idee eines Annuitäten-basierten Erstattungsmodells ist, die Kosten über einen definierten Zeitraum zu verteilen. Das heißt, dass der Erstattungsbetrag nicht zum Zeitpunkt der Behandlung in voller Höhe erstattet wird, stattdessen erfolgt die Zahlung anteilig über mehrere Jahre (Ratenzahlung, **Installment Payment Plans**). Die Festsetzung eines adäquaten Erstattungsbetrages kann dabei auf Grundlage methodisch weiterentwickelter gesundheitsökonomischer Modelle erfolgen, welche es ermöglichen, den (lebenslangen) Nutzen und die Wirksamkeit zu quantifizieren und zu bewerten. Es müsste also in der Modellierung von einer langfristigen bzw. lebenslangen Wirkung ausgegangen werden, deren monetarisierter Nutzen auf den Zeitpunkt der Intervention diskontiert wird. Auch die Kopplung der Erstattung an das Behandlungsergebnis bzw. die individuelle „Performance“ der Therapien, bezogen auf die Langzeitwirksamkeit und Sicherheit ist möglich (**Outcome based Approach, bspw. als Pay-for-Performance-Ansatz, P4P**). Der Vorteil dabei ist, dass das Risiko bzw. die Unsicherheit der Wirksamkeit der Gentherapie zwischen pharmazeutischen Unternehmen und dem jeweiligen Kostenträger geteilt wird. Hierbei gibt es jedoch einige offensichtliche Herausforderungen: Dies ist zum einen die **Messung der Wirksamkeit**. Hierfür könn-

---

*Bei Annuitäten-basierten Modellen werden die Kosten über einen definierten Zeitraum verteilt*

---



---

*Durch einen ergebnisbasierten Ansatz können die Ratenzahlungen eines Annuitäten-basierten Modells festgelegt werden*

---

ten patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die jedoch insbesondere für seltene Erkrankungen oft nicht ausreichend validiert bzw. anerkannt sind. Zudem müssen diese immer individuell für jede Therapie bestimmt werden. Auch die Anzahl der Endpunkte, die als patienten-relevant gelten, muss definiert werden. Bei der Auswahl mehrerer Punkte sollte zudem determiniert sein, welche Endpunkte in welchem Ausmaß zu welchem Zeitpunkt signifikant sein müssen. Die **Höhe der Teilbeträge** kann ebenfalls variabel gestaltet werden. Je nach Datenlage oder Therapie kann es sinnvoll sein, zu Beginn oder zum Ende der Therapie höhere Beträge zu erstatten bzw. über den gesamten Zeitraum einen gleichbleibenden Betrag festzulegen. Dies kann in Abhängigkeit des prognostizierten Wirkeintritts oder auch eventuell eintretender Langzeitschäden geschehen. Eine Variante des Modells ist es, zu Beginn den gesamten Betrag zu erstatten und in Abhängigkeit der Wirksamkeit eine Rückzahlung vom pharmazeutischen Unternehmen an den Kostenträger zu vereinbaren (**Rückerstattung**). Auch hierbei müssen jedoch im Voraus die angesprochenen Punkte definiert und vereinbart werden. Generell erscheint dieser Ansatz zunächst praktikabel, ist jedoch auf sehr individuelle Lösungen angewiesen. Hierzu müssten für eine Etablierung des Modells allgemeine Kriterien festgelegt werden, wodurch ein formeller Rahmen geschaffen wird. Dies ermöglicht eine flexible und dennoch standardisierte Lösung.

Eine weitere Möglichkeit besteht darin den ergebnisorientierten Ansatz nicht an eine Ratenzahlung zu koppeln, d.h. mit einem Annuitäten-basierten Modell zu vereinen, sondern stattdessen die Preissystematik auf Basis der **post-Launch Evidenz** neu zu gestalten. In diesem Sinne könnte durch die Etablierung einheitlicher Standards in Bezug auf die Generierung von Follow-up Daten ein oder mehrere Zeitpunkte festgelegt werden, zu dem die Therapie bspw. auf Grundlage von „real world evidence“ oder Phase IV-Studien einer erneuten Bewertung unterzogen wird. Je nachdem, ob sich die Ergebnisse der klinischen Studien bestätigen oder eine bessere bzw. schlechtere Wirksamkeit verzeichnet wird, könnten bei diesem Ansatz die Jahrestherapiekosten zum Zeitpunkt der Neubewertung gleichbleiben, herab- oder heraufgestuft werden. Verschiedene Möglichkeiten bestehen dabei insbesondere in der Verantwortlichkeit der erneuten Evaluation, so ist bspw. in Europa eine zentrale Neubewertung (vereinfachter Prozess) oder länderspezifische Beurteilungen durch die Behörden oder die Kostenträger denkbar. Herausforderungen bei diesem Ansatz stellen dabei zum einen die Ausgestaltung der Neubewertung dar. Dies kann von einer umfangreichen und erneut zeitintensiven Bewertung bis hin zu erneuten länderspezifischen Preisverhandlungen auf Basis einer Kurzevaluation von Registerdaten durch die Kostenträger reichen. Zum anderen kann dieser Ansatz insbesondere bei Gentherapien für seltene oder ultraseltene Erkrankungen dazu

---

*Die systematische Einbindung von post-Launch Evidenz bietet eine Möglichkeit der Unsicherheit der Kostenträger entgegen zu wirken*

---

führen, dass zum Zeitpunkt einer erneuten Bewertung ein Großteil der Patienten bereits behandelt wurde und der Budget Impact durch die neue Preisverhandlung relativ gering ausfallen würde. Der genaue Zeitpunkt einer neuen Bewertung ist demnach von immenser Bedeutung, da die Balance zwischen einer ausreichenden Evidenzlage für die Bewertung und der Größe der Patientenpopulation gefunden werden muss. Dies führt zu der Vermutung, dass keine allgemeingültige, sondern eine produktspezifische Festlegung des Zeitpunkts notwendig sein würde.

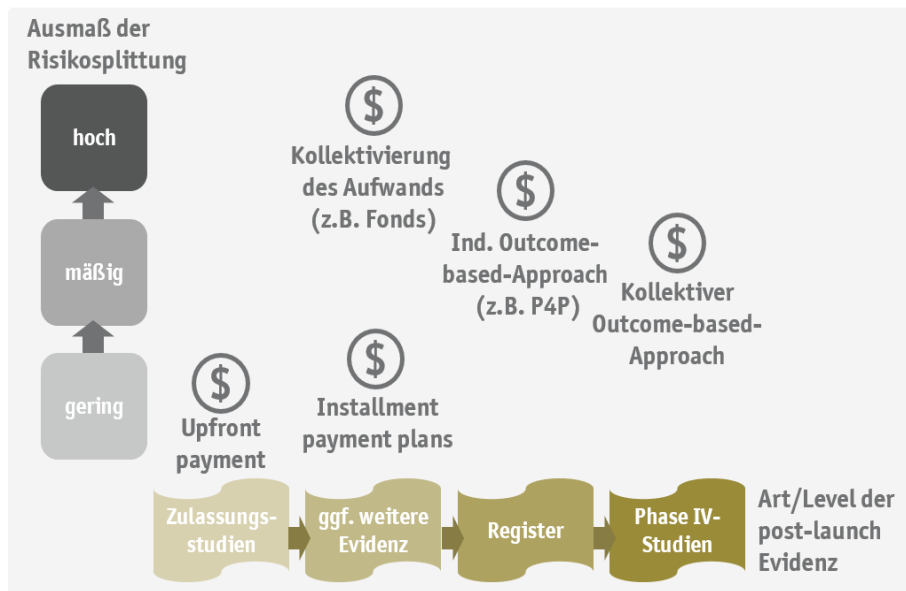
Ein weiteres Problem, welches weder die nutzenbewertungsbasierte Bestimmung eines Erstattungsbetrags noch die Verteilung der Kosten über einen längeren Zeitraum lösen können, ist das Problem der fehlenden Amortisierung des geleisteten Aufwands bei Wechsel des Versicherten. Dies kann nur über eine **Kollektivierung des Aufwands** erfolgen. Insbesondere in den USA liegt der Fokus auf einer Erstattung des kurzfristigen Nutzens des Arzneimittels durch die Kostenträger. Dieses Modell kommt insbesondere dadurch zustande, weil die Versicherten im Schnitt alle drei Jahre die Versicherung wechseln. Ein Beispiel im deutschen System für eine mögliche Kollektivierung wäre eine Anpassung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (morbi-RSA), beispielsweise über eine Wiedereinführung des sogenannten Hochrisiko-Pools, der spezifische gentherapeutische Interventionen abdecken könnte. Fonds-Lösungen könnten allerdings auch privatwirtschaftlich im Sinne einer Zwischengesellschaft organisiert werden, deren Deckungsrisiko von einer Rückversicherung abgedeckt wird. Dadurch würden die initial anfallenden Kosten kollektiviert und versicherungstechnisch abgedeckt sein, so dass die Wahlfreiheit des Versicherten nicht eingeschränkt werden muss und der Fonds bzw. Pool den Aufwand und die Amortisierung balanciert. Ebenso könnte bei einem Therapieversagen, d.h. wenn sich das Versprechen der lebenslangen Heilung nicht erfüllt, der Fonds eine erneute Therapie entsprechend abdecken.

---

*Ziel der Fonds-Lösungen ist es, den Aufwand zu kollektivieren und damit das Risiko auf einer gesellschaftlicher Ebene zu splitten*

---

Im Folgenden sind die unterschiedlichen Erstattungsoptionen der Gentherapien differenziert nach dem Ausmaß der Risikosplittung (gering bis hoch) und der Art bzw. dem Level an post-Launch Evidenz zusammenfassend dargestellt (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Potentielle Erstattungsmodelle differenziert nach dem Ausmaß der Risikosplittung und der Art / Level der Post-Launch Evidenz.** Insgesamt können 5 verschiedene Modelle unterschieden werden. Der Status quo wird dabei durch das Upfront Payment bezeichnet. Die Preissetzung erfolgt auf Basis der zur Zulassung vorhandenen Evidenz, weitere Evidenz muss nicht erhoben werden, wodurch das Ausmaß der Risikosplittung als niedrig eingeschätzt wird, da Langzeitwirksamkeit und -sicherheit nur hypothetisch bewertet werden können. Installment Payment Plans, welche nicht zwingend auf Basis weiterer Evidenz beruhen, können ähnlich eingeschätzt werden. Bei der Generierung von Post-Launch Evidenz steigt hingegen auch das Ausmaß der Risikosplittung zwischen den Kostenträgern und den pUs, wie bei den individuellen und kollektiven Outcome-based-Approaches zu erkennen ist. Ein hohes Ausmaß an Risikosplittung auf gesellschaftlicher Ebene wird trotz eines niedrigen Levels an post-Launch Evidenz nur durch eine Kollektivierung des Aufwands erreicht. Quelle: SKC-Analyse

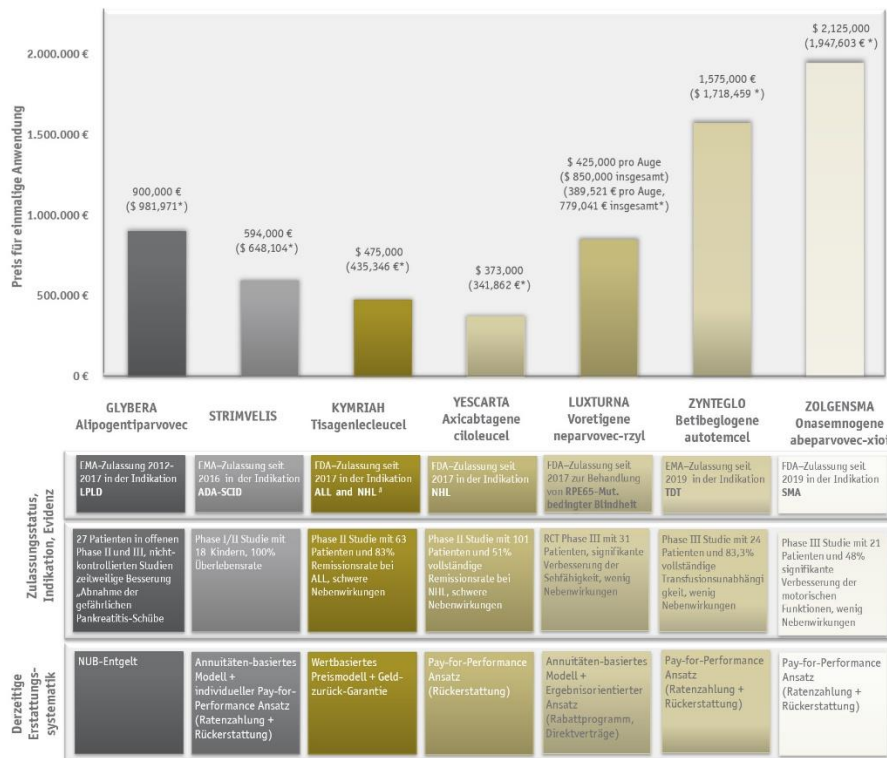
## 4. Fazit

Anhand der Präzedenzen wird deutlich, dass pharmazeutische Unternehmen derzeit die **Chancen von Gentherapien auf dem Markt** austesten. Möglicherweise haben auch aus diesem Grund die ersten Präzedenzen eher bei seltenen Erkrankungen ihren Einsatz gefunden. Ein Zuwachs und auch der Vorstoß in Erkrankungsgebiete mit höheren Prävalenzzahlen lässt jedoch sicherlich nicht lange auf sich warten. Gentherapien, wie die CAR-T Zelltherapien Kymriah® und Yescarta®, der autologen HSC-basierten Therapie Strimvelis® oder der *in vivo* applizierten Therapie Luxturna®, stellen allesamt neue Optionen für die Behandlung schwerer seltener Erkrankungen dar, die genetischen Ursprungs sind und bei denen bisherige Therapien nicht vorhanden waren, versagt haben



oder keine Langzeitlösung für die Behandlung der Erkrankung und der Patienten darstellen.

Die fünf hier aufgeführten gentherapeutischen Produkte unterscheiden sich in ihrem jeweiligen Studiendesign und den damit erhobenen Daten. Dabei wird ersichtlich, dass nicht unbedingt nur die Wirksamkeit eine Rolle bei der Preisbildung spielt. So wird für Glybera® mit einem Preis von fast 1 Mio. Euro ein fast doppelt so hoher Preis veranschlagt, wie für die vier anderen Therapien.



**Abbildung 9: Übersicht der bisher durch die FDA und EMA zugelassenen Gentherapien im Hinblick auf die zugrundeliegende Evidenz und die derzeitigen Modelle zur Erstattung der Einmalanwendungen.** \* Wechselkurs 22.05.2020, # zweite Indikation (unbepreist), Quelle: SKC-Analyse, Angaben ohne Gewähr

Dabei haben Therapien wie Strimvelis® oder Luxturna® bisher eine etwas deutlichere Wirksamkeit gegenüber der von Glybera® aufweisen können. Abbildung 9 bietet dazu eine knappe **Zusammenführung und Gegenüberstellung** der bisherigen **Evidenz** und der derzeit verwendeten **Erstattungsmodelle** der durch die EMA und FDA zugelassenen Gentherapien.

In den nächsten Jahren wird sich die Anzahl der gentherapeutischen Behandlungsoptionen vervielfachen. Die Pipeline der pharmazeutischen Unternehmen sind gut gefüllt, sodass sowohl in den USA als auch in Europa in den nächsten Jahren mit vielen weiteren Zulassungen, bspw. im Bereich der Hämophilie, gerechnet werden kann. Die adäquate Messung der Langzeitwirksamkeit und

potentieller Spätfolgen wirkt dabei jedoch in den jetzigen Systemen als limitierender Faktor, welcher zu einer hohen Unsicherheit bei der Bewertung führt und zusammen mit dem Behandlungsmodus einer kurativen Gentherapie zu einer Herausforderung für eine, für alle Seiten angemessenen, Erstattung wird. Die unterschiedlichen Institutionen auf internationaler und nationaler Ebene haben sich teilweise bereits sehr intensiv mit einer möglicherweise notwendigen Überarbeitung der bisherigen Prozesse, Methodiken und Anforderungen auseinandergesetzt und im Austausch mit pharmazeutischen Unternehmen, Kostenträgern, Klinikern und Patientenvertretern Heilungsmöglichkeiten diskutiert. So wurden bzw. werden die seit geraumer Zeit bereits existierenden Richtlinien, welche sich mit gentherapeutischen Behandlungsoptionen auseinandersetzen, zum Teil überarbeitet, um nicht nur theoretisch, sondern aufgrund der jüngsten Präzedenzen auch praktisch den unterschiedlichen Ansprüchen von Gentherapien im Zulassungs- und Erstattungsprozess gerecht zu werden.

Die Grundlage für die Bewertung stellen jedoch sowohl bei der FDA als auch bei der EMA, dem NICE und dem G-BA die bereits bestehenden Evaluierungsprozesse dar, welche laut Auffassung der Behörden im Kern bereits den Ansprüchen der Gentherapien gerecht werden. Einzelne Aspekte müssen jedoch in unterschiedlichem Ausmaß angepasst werden, insbesondere um den Unsicherheitsaspekt gentherapeutischer Behandlungsoptionen in die Bewertung einbeziehen zu können. So wird bspw. von der FDA ein **Richtlinienkonzept** entworfen, welches die Etablierung eines kürzeren Zulassungsverfahrens beinhaltet, zudem sollen als Hilfestellung krankheitsspezifische Richtlinien aufgesetzt werden, welche die Standards bezüglich der Sicherheits- und Nutzenanforderungen abbilden. Außerdem sollen zukünftig auch die Methoden zur Durchführung von präklinischen Studien definiert und Leitfäden zur Einschätzung des Langzeitriskos bzw. allgemein zur Dauer eines Follow-ups entwickelt werden. Auch die EMA überarbeitet derzeit einige der Richtlinien, welche bspw. die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit beinhalten. Hierbei liegt der Fokus insbesondere auf einer frühzeitigen Identifizierung etwaiger Risiken, um diese langfristig zu minimieren bzw. zu verhindern.

Hinsichtlich der Etablierung neuer Erstattungssysteme zeigen sich die Behörden dagegen bisher eher zurückhaltend. Laut NICE ist die Festlegung einer Kosteneffektivitätsgrenze auch mit der bisherigen Methodik möglich und auch der G-BA hat sich bisher nur dafür ausgesprochen, dass das bisherige System der Preisverhandlungen im Anschluss an die Nutzenbewertung generell auch bei Gentherapien angewendet werden kann. Aufgrund der neuen Logik des gentherapeutischen Paradigmas kann dies jedoch zu diversen Herausforderungen für die Konzipierung einer angemessenen Erstattung führen. Zwar zeigen

---

*Derzeit erfolgt die Evaluation der regulatorischen Anforderungen für Gentherapien, zum Teil werden diese von den Behörden auch bereits adjustiert*

---



---

*Im Bereich der Erstattung wurden bisher noch keine einheitlichen Konzepte erstellt*

---

sich sowohl die pharmazeutischen Unternehmer als auch die verschiedenen Kostenträger aufgeschlossen gegenüber neuen Erstattungsmodellen, wie bereits die praktische Umsetzung unterschiedlichster Modelle bzw. individueller Verträge sowohl in den USA als auch in Europa zeigt. Allerdings lässt sich derzeit noch nicht absehen, ob, und wenn ja wann es einheitliche Richtlinien oder Anpassungen der Erstattungssystematik auf nationaler oder internationaler Ebene geben wird. Gleichwohl wird innerhalb der unterschiedlichen Berichte und Empfehlungen wiederholt betont, dass hierfür die (frühzeitige) Zusammenarbeit der unterschiedlichen Interessensgruppen notwendig und gewünscht ist, sich bisher allerdings noch keine länderübergreifende Arbeitsgruppe gebildet und Lösungsansätze zu dieser speziellen Thematik kommuniziert hat.

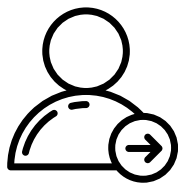
Auf Basis der Analysen haben sich neben den allgemeinen Empfehlungen der unterschiedlichen Behörden und Institutionen auch **spezifische Aspekte** herauskristallisiert, welche für den **Zulassungsprozess und für die Erstattungsfrage** eine gewichtige Rolle spielen können. Diese werden im Folgenden übersichtsartig dargestellt:

#### Versorgungsrealität



Die Rolle des Medikaments in der **Versorgungsrealität** sollte evaluiert werden, insbesondere wenn die Therapie einen großen Einfluss auf den derzeitigen Behandlungsstandard als auch auf die Versorgungskosten haben.

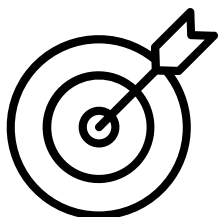
#### Generierung von Follow-up Daten



Insbesondere in Bezug auf den Unsicherheitsaspekt der Therapien spielt die Bereitstellung von **Follow-up Daten** eine essentielle Rolle. Sowohl die EMA als auch die FDA empfehlen als Follow-up Zeitraum circa 15 Jahre, wobei sich dieser Zeitraum je nach Therapie bzw. Erkrankung ändern kann. Die Erhebung weiterer Daten nach der Zulassung kann dabei in Form von Extensionsstudien, zusätzlichen Phase IV Studien oder auch Registerdaten geschehen, dieser Aspekt sollte den Empfehlungen nach jedoch früh in den Prozess eingebunden werden, sodass eine lückenlose Nachbeobachtung nach Zulassung gewährleistet werden kann. Ziel des Follow-ups ist die Erfassung der Dynamik der Wirksamkeit

der Behandlung, d.h. die Frage ob und wenn ja, wann eine Wiederholung der Behandlung nötig wird sowie die Evaluierung des produktspezifischen Risikos.

### Zielpopulation der Therapie



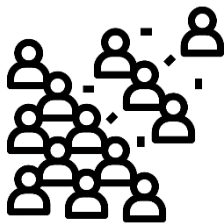
Ein besonderes Augenmerk sollte auf der Bestimmung der **Zielpopulation** liegen, denn die Schätzung des Versorgungsanteils basiert auf der Logik, dass in einem ersten Schritt auf Basis epidemiologischer Kenngrößen alle Patienten in dieser Indikation bestimmt werden (prinzipiell geeignete Patienten), die prinzipiell für die Behandlung geeignet sind, davon jedoch der Anteil der Patienten abgezogen werden muss, welche zum Teil aufgrund ihrer individuellen Eigenschaften nicht behandelt werden können bzw. nicht behandelt werden wollen oder nicht behandlungsfähig sind (individuelle Eignung der Patienten). Die Zielpopulation basiert demnach auf der Schätzung der behandlungsbedürftigen und -willigen Patienten, wobei sich dieser Anteil je nach Indikation (bspw. in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bestimmt durch die Schwere der Symptome und dem Progress), Applikationsverfahren, anderer Behandlungsoptionen und patientenindividuellen Faktoren von der prinzipiell geeigneten Population unterscheiden kann. Die veranschlagte Patientenzahl innerhalb der Zielpopulation ist insbesondere für die Kostenträger zur Abschätzung des Budget Impacts von besonderer Bedeutung und sollte seitens des pharmazeutischen Unternehmens möglichst valide ermittelt und dargelegt werden.

### Differenzierte Nutzendarstellung



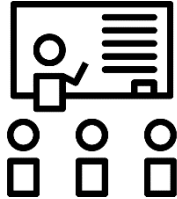
Auch eine **differenzierte Nutzendarstellung** ist bei einer genauen Definition der Zielpopulation mit weniger Herausforderungen verbunden als bei einer breiteren aber dafür nicht genau zu bestimmenden Population. Dies ist eng verknüpft mit dem exakten Wording des Labels, welches zunächst bei der Darstellung des (Zusatz-)Nutzens aber auch für die Preisverhandlungen mit dem GKV-SV (im deutschen Versorgungskontext) relevant ist. So gilt es bei der Auswahl der Ziel- und Studienpopulation darauf zu achten, dass in die Analyse insbesondere jene Patienten einfließen, bei denen aus Sicht der Kostenträger der höchste Nutzen durch die Gentherapie resultiert.

### Herstellungsweise - Patientenindividuell vs. -unabhängig



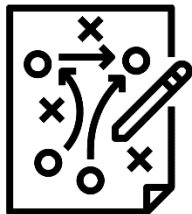
Einen weiteren Faktor stellt die **Herstellung** dar. Gentherapien unterscheiden sich hierbei im besonderem Maße, so kann wie bei der CAR-T Zelltherapie eine patientenindividuelle Herstellung erforderlich sein, indem körpereigene Zellen des Patienten erst entnommen, modifiziert und vermehrt werden müssen oder es erfolgt eine patientenunabhängige Herstellung, wie bspw. bei Luxturna®. Dies hat insbesondere auf die Market Uptake Kurve einen großen Einfluss, denn je weniger Zentren es gibt und je länger und komplizierter die Herstellung des Produktes ist, desto weniger Patienten können pro Jahr behandelt werden. Dies sollte im Vorfeld beachtet und strategisch durchdacht werden.

## Applikationsspezifische Aspekte inkl. Schulungen und Trainings



Des Weiteren spielt neben dem Herstellungsverfahren auch die Art der Applikation und die Wahrscheinlichkeit kurzfristiger Nebenwirkungen eine wichtige Rolle. Der Ablauf der Behandlung und die je Therapie zu beachtenden Aspekte haben Auswirkungen darauf, inwieweit und in welcher Form **Schulungen und Trainings** für das Fachpersonal erforderlich werden und wie spezialisiert das Fachpersonal sein muss, um die Gentherapie zu applizieren bzw. Nebenwirkungen zu erkennen und darauf reagieren zu können. Dazu zählt auch festzulegen, an welchem Ort die Behandlung stattfinden, bspw. ambulant oder stationär, und an wie vielen Standorten bzw. Fachzentren die Behandlung erfolgen kann. Die dazu notwendigen Voraussetzungen und Pläne können und sollten so bereits während des Zulassungsverfahrens erarbeitet und eingebunden werden.

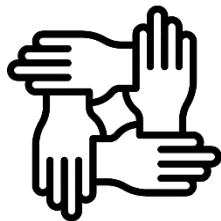
## Entwicklung einer Gesamtstrategie



Für die prinzipielle Erstattung der Gentherapien hingegen ist vor allem in Europa, aufgrund der unterschiedlichen Erstattungssysteme in den einzelnen Ländern, **die Entwicklung einer Gesamtstrategie** essentiell. Denn trotz der eigentlich unabhängigen Systeme, beeinflussen sich die jeweiligen Länder, bspw. in Bezug auf Referenzpreise, Behandlungsstandards und Empfehlungen im erheblichen Maße. Neben der Festlegung der Launchsequenz und der Entscheidung über die Höhe der länderspezifischen Launchpreise, kann auch eine Analyse über die aufgezeigten unterschiedlichen Erstattungsoptionen wertvoll sein, um sich in den einzelnen Ländern bestmöglich zu positionieren. Kombiniert mit den Charakteristika der Krankheit, der Größe der (Ziel-)Population und der vorliegenden Evidenz sollte demnach sorgfältig geprüft werden, welche Modelle sinnvoll erscheinen. So kann ein

Fonds-basiertes Modell je nach Therapie, Indikation und Land von den unterschiedlichen Stakeholdern sehr gut angenommen und damit umgesetzt werden, während etwa bei einer kleinen Anzahl an geeigneten Patienten und der Möglichkeit, individuelle Verträge mit den Kostenträgern zu schließen, eher die Option einer Ratenzahlung verknüpft mit einem P4P-Ansatz sinnvoll erscheint.

### Mobilisierung des Marktes



Aufgrund der noch nicht abschließend zu evaluierenden Herausforderungen, scheint jedoch insbesondere **das Zusammenspiel** von Entwicklern und Nutzern gentechnischer Verfahren, Experten aus den Bereichen der Genetik, Ethik, Gesetzgebung, Vertretern der Öffentlichkeit, Regierungsorganisationen und Interessengruppen unabdingbar, um den Einsatz neuartiger Technologien regulieren und etablieren zu können. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens heißt dies, vor allem bereits zu Beginn Ressourcen in die **Mobilisierung des Marktes** zu investieren. Der intensive Kontakt und Austausch zu und mit klinischen Experten sowie die frühe Bindung von potentiellen Behandlungszentren, aber auch die Kommunikation mit Kostenträgern und Behörden können dabei helfen, Unsicherheitsaspekte bezüglich des Produkts frühzeitig zu identifizieren und adressieren zu können, um auf diese Weise die Etablierung zu sichern.

### Value Story



In diesem Sinne spielt vor allem die **Entwicklung, Darstellung und Einbindung der Value Story** des Produkts in den gesamten Prozess eine entscheidende Rolle. Auf Basis der medizinischen, ökonomischen, wissenschaftlichen und politisch/öffentlichen Ebenen der Value Story



gilt es, den Wert der Therapie optimal herauszustellen. In Bezug auf Gentherapien für seltene Erkrankungen kann hierbei bspw. die Schaffung von Awareness für die Erkrankung, die präzise Herausarbeitung des unmet needs und die Innovation des Wirkmechanismus eine Rolle spielen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die ersten Learnings bereits heute aus den Präzedenzen abgeleitet werden können, das System der Gentherapien jedoch noch in den Kinderschuhen steckt. Dies macht eine fundierte Strategie umso wichtiger, um die vielfältigen Herausforderungen zu meistern, den Patienten den Zugang zu innovativen Therapien zu ermöglichen, aber auch eine adäquate Erstattung zu gewährleisten. Der Innovationsgrad der Gentherapien ist dabei nur einer von vielen Faktoren, die den (kommerziellen) Erfolg des Produkts beeinflussen – andere Faktoren, wie ein frühzeitiges Stakeholdermanagement, ein kollaborativer Ansatz und damit zusammenhängend die Entwicklung neuer Erstattungsmodelle mit den meist länderspezifischen Herausforderungen und Anforderungen sowie die langfristige Generierung von Daten bspw. durch Register oder Langzeit Follow-up Studien zur Reduzierung der Unsicherheit sind mindestens genauso wichtig und entscheiden maßgeblich über den Market Uptake des Produkts. Insbesondere jetzt, da sich erst wenige Gentherapien auf dem Markt befinden, bietet sich die Chance, dass die verschiedenen Interessengruppen gemeinsam Lösungen entwickeln und das Gesundheitssystem im Feld der Gentherapien vorantreiben. Pharmazeutische Unternehmen können sich dem stellen, indem sie sich als kollaborative Partner anbieten und so die Möglichkeit einer proaktiven Gestaltung wahrnehmen. Die erarbeiteten Lösungen sollten dabei einen gangbaren Kompromiss für alle Stakeholder im System darstellen; dies bedeutet vorrangig, die Unsicherheit der Kostenträger zu reduzieren und den Herstellern weiterhin Anreize zu geben, innovative Behandlungsoptionen zu entwickeln. Insgesamt wird durch die Analyse bezüglich der regulatorischen Anforderungen der EMA, der FDA, des NICE und der deutschen Institutionen, den unterschiedlichen Herangehensweisen im Bereich der Erstattung und der generell mit der Erstattung von Gentherapien verbundenen Problematik deutlich, dass bereits frühzeitig die identifizierten Aspekte in den Zulassungsprozess einbezogen und beachtet werden sollten, um sich bestmöglich zu positionieren. Denn der Erfolg all dieser innovativen Therapien wird sich auf strenge, aber hoch flexible Regularien stützen (müssen), die sich im Hinblick auf das VUCA (volatility, uncertainty, comple-

---

*Der Market Access von Gentherapien ist durch VUCA geprägt – strategische Expertise und Agilität sind daher grundlegend für die Beteiligten*

---

xity, ambiguity; deutsch: Unbeständigkeit, Unsicherheit, Komplexität, Mehrdeutigkeit) des wachsenden Gentherapiefeldes stetig verändern und anpassen werden.

## 5. Anhang

**Tabelle 1: FDA Guidance für Gentherapieprodukte**

#	FDA Guidance für Gentherapie-produkte	Veröffentlichung
1	<u>Draft</u> Guidance for Industry - Interpreting Sameness of Gene Therapy Products Under the Orphan Drug Regulations	2020
2	Guidance for Industry - Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)	2020
3	Guidance for Industry - Long Term Follow-up After Administration of Human Gene Therapy Products	2020
4	Guidance for Industry - Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up	2020
5	Guidance for Industry - Human Gene Therapy for Hemophilia	2020
6	Guidance for Industry - Human Gene Therapy for Rare Diseases	2020
7	Guidance for Industry - Human Gene Therapy for Retinal Disorders	2020
8	Guidance for Industry - Evaluation of Devices Used with Regenerative Medicine Advanced Therapies	2019
9	Guidance for Industry - Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions	2019
10	Guidance for Industry and FDA Staff - Regulatory Considerations for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Minimal Manipulation and Homologous Use	2017
11	Guidance for Industry - Same Surgical Procedure Exception under 21 CFR 1271.15(b): Questions and Answers Regarding the Scope of the Exception	2017
12	Guidance for Industry - Deviation Reporting for Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products Regulated Solely Under Section 361 of the Public Health Service Act and 21 CFR Part 1271	2017
13	Guidance for Industry - Recommendations for Microbial Vectors Used for Gene Therapy	2016
14	Guidance for Industry - Design and Analysis of Shedding Studies for Virus or Bacteria-Based Gene Therapy and Oncolytic Products	2015
15	Guidance for Industry - Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products	2015
16	Guidance for Industry - Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral or Microbial Products	2015
17	Guidance for Industry - BLA for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System	2014

18	Guidance for Industry and FDA Staff - IND Applications for Minimally Manipulated, Unrelated Allogeneic Placental/Umbilical Cord Blood Intended for Hematopoietic and Immunologic Reconstitution in Patients with Disorders Affecting the Hematopoietic System	2014
19	Guidance for Industry - Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products	2013
20	Guidance for Industry - Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage	2011
21	Guidance for Industry - Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines	2011
22	Guidance for Industry - Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products	2011
23	Guidance for Industry - Cellular Therapy for Cardiac Disease	2010
24	Guidance for Industry - Considerations for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products	2009
25	Guidance for FDA Reviewers and Sponsors - Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)	2008
26	Guidance for Industry - Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products	2007
27	Guidance for Industry - Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy	1998
	<b>NIH Guideline</b>	<b>Jahr</b>
	NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules	2019

**Tabelle 2: EMA Richtlinien hinsichtlich der Gentherapiethematik**

Bezeichnung und Status	Richtlinien, Reflection Paper und Empfehlungen	Thematik	Veröffentlichung
(EC) No 1394/2007	Regulation on advanced therapy medicinal products	The regulation is a <i>lex specialis</i> , which introduces additional provisions.	10.12.2007
EMA/630043/2008	Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007	This document concentrates on the initial evaluation of new ATMPs, but its principles also apply to post-authorisation procedures.	25.01.2018

EMA/CAT/852602/2018	<u>Draft</u> : Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials	This guideline provides guidance on the structure and data requirements for a clinical trial application for exploratory and confirmatory trials with advanced therapy investigational medicinal products.	21.02.2019
EMA/149995/2008	Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products	The guideline describes specific aspects of pharmacovigilance, risk management planning, safety and efficacy follow-up of authorised ATMPs, as well as some aspects of clinical follow-up of patients treated with such products.	21.11.2008 Revision 1 (Draft): 01.02.2018
EMA/CAT/80183/2014 (Revision 1)	Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	Revision of the Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical aspects of gene transfer medicinal products (CPMP/BWP/3088/99), published in 2001. It defines scientific principles and provides guidance for the development and evaluation of GTMPs intended for use in humans and presented for MAA. Its focus is on the quality, safety and efficacy requirements of GTMPs.	13.07.2018
EMA/CAT/GTWP/67163/2008	Quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	This document defines scientific principles and provides guidance for the development and evaluation of medicinal products containing genetically modified cells intended for use in humans and presented for marketing authorisation.	03.05.2012 Revision 1 (Draft): 31.07.2018
CHMP/BWP/2458/2003	Development and manufacture of lentiviral vectors	This guideline describes quality aspects that are relevant for lentiviral vectors (LV). It applies to LV intended for ex vivo or in vivo application.	26.05.2005
EMA/CHMP/GTWP/125459/2006	Non-clinical studies required before first clinical	This document defines scientific principles and provides	30.05.2008

	use of gene therapy medicinal products	guidance to applicants developing gene therapy medicinal products (GTMPs). It focuses on the non-clinical studies required before the first use of a GTMPs in human subjects.	
EMA/273974/2005	Non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors	This document provides guidance on non-clinical inadvertent germline transmission testing needed to support clinical development of gene transfer medicinal products consisting of or containing replication-incompetent vectors, genetically modified viruses or so-called naked nucleic acids directly administered to humans.	16.11.2006
EMA/CAT/CPWP/686637/2011	Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced Therapy Medicinal Products	This document provides guidance on the application of the risk-based approach in the preparation of a marketing authorisation application. The concept of a 'Risk-based approach' has been introduced to the legislation with the revision of Annex 1, part IV of Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2009/120 EC.	08.03.2013
EMA/CHMP/GTWP/60436/2007	Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	This document addresses specific aspects of the active clinical follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products in order to detect signals of early or delayed adverse reactions, to prevent clinical consequences of such reactions, to ensure timely treatment and to gain information on the long-term safety and efficacy of the intervention.	13.11.2009
EMA/CHMP/GTWP/125491/2006	Scientific requirements for the environmental risk	This document provides guidance on the environmental	01.11.2008

	assessment of gene-therapy medicinal products	risk assessment of GMO-containing gene therapy medicinal products, as required for marketing authorisation under the centralised procedure. It aims to facilitate the application of the methodology laid down in the Directive 2001/18/EC on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms.	
EMA/CAT/GTWP/44236/2009	Design modifications of gene therapy medicinal products during development	This document presents regulatory considerations given for specific gene therapy medicinal products where the characteristics have been changed at various stages during clinical development. It gives some insight into the types of studies that are likely to be required in an application dossier to support the modification in the product design introduced during development.	09.02.2012
EMA/CHMP/GTWP/587488/2007	Quality, non-clinical and clinical issues relating specifically to recombinant adeno-associated viral vectors	This document aims to discuss quality, non-clinical and clinical issues that should be considered during the development of medicinal products derived from adeno-associated viral vectors. It indicates requirements that might be expected at the time of a marketing authorisation application.	08.07.2010
EMA/CAT/190186/2012	Management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis	This document discusses the factors contributing to genotoxicity of vector integration, the strategies to reduce the risk associated to insertional mutagenesis and the assays to evaluate vector oncogenesis at the pre-clinical and clinical level.	01.08.2013



EMA/CAT/499821/2019	Questions and answers on comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP)	This document addresses questions on how to demonstrate comparability for gene and cell-based medicinal products following change to the manufacturing process or due to introduction of additional manufacturing sites.	13.12.2019
EMA/CHMP/GTWP/212377/2008	Questions and answers on gene therapy	This document addresses questions on matters related to the development of gene therapy medicinal products. It provides harmonized position on issues that can be subject to different interpretation or require clarification, typically arising from discussions during briefing meetings with stakeholders.	13.01.2010
EMA/CHMP/ICH/449035/2009	ICH Considerations: general principles to address virus and vector shedding	This document provides recommendations for designing non-clinical and clinical virus/vector shedding studies. In particular, it emphasizes the analytical assays used for detection and considerations for the sampling profiles and schedules in both non-clinical and clinical studies. The interpretation of non-clinical data and its use in designing clinical studies is also within the scope of this paper, as well as the interpretation of clinical data in assessing the need for virus/vector transmission studies.	01.07.2009
EMA/CHMP/ICH/607698/2008	ICH Considerations: oncolytic viruses	This document describes the general principles for the manufacturing, characterisation, non-clinical and clinical testing of medicinal products based on oncolytic viruses.	21.10.2009

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abou-El-Enein M, Elsanhoury A, Reinke P. Overcoming Challenges Facing Advanced Therapies in the EU Market. Cell stem cell. 2016;19(3):293-7.
2. Aerzteblatt.de. Krankenkasse muss Zolgensma-Therapie für zwei Millionen Euro nicht zahlen. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111057/Krankenkasse-muss-Zolgensma-Therapie-fuer-zwei-Millionen-Euro-nicht-zahlen>
3. Aerzteblatt.de. Spinale Muskelatrophie: Millionenteures Medikament Zolgensma vor Zulassung in Europa. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111477/Spinale-Muskelatrophie-Millionenteures-Medikament-Zolgensma-vor-Zulassung-in-Europa>
4. Aerzteblatt.de. Zolgensma vor Marktstart in Deutschland. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113060/Zolgensma-vor-Marktstart-in-Deutschland>
5. Aerztezeitung.de. Gentherapie: Hersteller bietet Kassen an, nur im Erfolgsfall zu erstatten. <https://www.aerztezeitung.de/Wirtschaft/Kassen-muessen-nur-im-Erfolgsfall-fuer-neue-Gentherapie-zahlen-406897.html>
6. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. The New England journal of medicine. 2009;360(5):447-58.
7. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. EMBO molecular medicine. 2017;9(6):737-40.
8. Amgen, Inc. Imlygic - Webpage. <https://www.imlygic.com/>. 2018.
9. Araujo A, Araujo M and Swoboda KJ, MD. Vascular perfusion abnormalities in infants with Spinal Muscular Atrophy. The Journal of Pediatrics. 2009; 155(2):292-294.
10. Arznei-News.de. Axicabtagen. <https://arznei-news.de/axicabtagen/>. 2017.
11. Arznei-News.de. Strimvelis. <https://arznei-news.de/stirimvelis/>. 2016.
12. Arznei-News.de. Talimogen Laherparepvec (Imlygic). <https://arznei-news.de/talimogen-laherparepvec-imlygic/>. 2017.
13. Arznei-News.de. Trisagenlecleucel. <https://arznei-news.de/tisagenlecleucel-t/>. 2018.
14. Arznei-News.de. Voretigen Neparvovec (Luxturna). <https://arznei-news.de/voretigen-neparvovec/>. 2017.
15. Bender E. Regulating the gene-therapy revolution. The medical regulatory authorities ride a wave of clinical studies for gene therapies. Nature. 2018; 564: 20-22.
16. Bleß, H. Anwendungsbegleitende Daten in der Nutzenbewertung – Empfehlungen zur Evidenzgenerierung und -auswertung. Monitor Versorgungsforschung. 2020; 1: 47-54.
17. Brennan TA, Wilson JM. The special case of gene therapy pricing. Nature biotechnology. 2014;32(9):874-6.

18. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, Hinderer C, Rodriguez JL, Smith JB, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. Human gene therapy Clinical development. 2013;24(2):55-64.
19. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [https://www.bfarm.de/DE/Home/home\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html).
20. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Embryonenschutzgesetz (ESchG). (<https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html>) 2011
21. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/). 2005.
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz zur Regelung der Gentechnik (GenTG). (<https://www.gesetze-im-internet.de/gentg/>)
23. Bundesministerium für Bildung und Forschung. <https://www.bmbf.de/>.
24. Caffrey M. With Approval of CAR T-Cell Therapy Comes the Next Challenge: Payer Coverage. The American Journal of Managed Care (AJMC); (<http://www.ajmccom/journals/evidence-based-oncology/2018/february-2018/with-approval-of-car-tcell-therapy-comes-the-next-challenge-payer-coverage>). 2018.
25. Carr DR, Bradshaw SE. Gene therapies: the challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them. Regenerative medicine. 2016;11(4):381-93.
26. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. Blood. 2016;128(1):45-54.
27. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) . GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS 2009.
28. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. 2006.
29. Crabb and Stevens. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. 2016.
30. Crabb N, Stevens A. Exploring the assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products. 2016.
31. Deutsche-Apotheker-Zeitung.de. Zolgensma in der EU zur Zulassung empfohlen. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/03/30/zolgensma-in-der-eu-zur-zulassung-empfohlen>.
32. Deutsche Forschungsgemeinschaft <http://www.dfg.de/>.
33. DRG-Broschüre 2019: <https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft/ueber-uns/organisation/sektion-c.html>.
34. Elsanhoury A, Sanzenbacher R, Reinke P, Abou-El-Enein M. Accelerating Patients' Access to Advanced Therapies in the EU. Molecular therapy Methods & clinical development. 2017;7:15-9.

35. European Commission. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. [https://europe.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017\\_11\\_22\\_guidelines\\_gmp\\_for\\_atmps.pdf](https://europe.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf). 2017.
36. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe. 2016.
37. European Medicines Agency (EMA). Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/06/WC500208080.pdf). 2016.
38. European Medicines Agency (EMA). Gene Therapy Working Party. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CAT/people\\_listing\\_000015.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CAT/people_listing_000015.jsp).
39. European Medicines Agency (EMA). Glybera (alipogene tiparvovec). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human\\_med\\_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
40. European Medicines Agency (EMA). Guideline - Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001375.jsp&mid=WC0b01ac058002958d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001375.jsp&mid=WC0b01ac058002958d). 2010.
41. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products. 2018.
42. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/md\\_gene\\_therapy/general\\_content\\_001909.jsp&mid=WC0b01ac058002958d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/md_gene_therapy/general_content_001909.jsp&mid=WC0b01ac058002958d). 2013.
43. European Medicines Agency (EMA). Imlygic (talimogene laherparepvec). Imlygic (talimogene laherparepvec).
44. European Medicines Agency (EMA). Multidisciplinary: gene therapy. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000410.jsp&mid=WC0b01ac058002958d](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000410.jsp&mid=WC0b01ac058002958d).
45. European Medicines Agency (EMA). Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2018/02/WC500242957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2018/02/WC500242957.pdf). 2018.
46. European Medicines Agency (EMA). Strimvelis. 2016.
47. European Medicines Agency (EMA). Zynteglo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>.
48. European Medicines Agency and European Commission. European Commission-DG Health and Food Safety and European Medicines Agency Action Plan on ATMPs.
49. FDA. Zolgensma. [www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma](http://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma).

50. FDA. Imlygic. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/imlygic-talimogene-laherparepvec>.
51. FDA News Release. FDA announces comprehensive regenerative medicine policy framework. 2017.
52. Gaudet D, Stroes ES, Methot J, Brisson D, Tremblay K, Bernelot Moens SJ, et al. Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis. Human gene therapy. 2016;27(11):916-25.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Künftig auch für Arzneimittel mit ausschließlich stationärem Anwendungsbereich Nutzenbewertung nach § 35a SGB V <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/730/>. 2018.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Alipogentiparvovec. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/146/>. 2015.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/>.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/>.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/>.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talimogen laherparepvec. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/243/>. 2016.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/>.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/>.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/>.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/>.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voretigen Neparvovec (Erbliche Netzhautdystrophie). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/454/>.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>. 2018.

65. Gilead Press Release. . <http://www.gilead.com/news/press-releases/2017/10/kites-yescarta-axi-cabtagene-ciloleucel-becomes-first-car-t-therapy-approved-by-the-fda-for-the-treatment-of-adult-patients-with-relapsed-or-refractory-large-bcell-lymphoma-after-two-or-more-lines-of-systemic-therapy>. 2017.
66. GWQ-serviceplus.de. Vertragsabschluss zwischen AveXis und der GWQ zur erfolgsorientierten Erstattung von Zolgensma®. [https://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/vereinbarung-gwq-p4p-vertrag-zu-zolgensma\\_6050](https://www.gwq-serviceplus.de/aktuelles/news/vereinbarung-gwq-p4p-vertrag-zu-zolgensma_6050)
67. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - Kymriah. 2018.
68. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - Luxturna.
69. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - Yescarta.
70. Hollis A. Sustainable Financing of Innovative Therapies: A Review of Approaches. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(10):971-80.
71. Institute for Clinical and Economical Review (ICER). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value. 2018.
72. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*. 2020.
73. Jorgensen J, Kefalas P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. *Journal of market access & health policy*. 2015.
74. Kirchmann T, Kielhorn-Schönermark H, Schönermark MP, M.D., Ph.D. Orphan Drugs in Germany – lessons learned from AMNOG, best and worst practices and strategic implications. 2017.
75. Kymriah (trsiagenlecleucel) - Webpage. <https://wwwuskymriah.com/acute-lymphoblastic-leukemia-children/>.
76. Laframboise R. Gene Therapy Regulation: A Proactive Approach. <https://www.ndsuedu/pubweb/~mcclean/plsc431/students/rosshtm>. 1996.
77. Lee BY, McGlone SM. Pricing of new vaccines. *Human vaccines*. 2010;6(8):619-26.
78. Locke FL, Davila ML. Regulatory challenges and considerations for the clinical application of CAR-T cell anti-cancer therapy. *Expert opinion on biological therapy*. 2017;17(6):659-61.
79. Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) - Webpage. <https://luxturna.com/>.
80. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2012;20(3):479-82.
81. MAP BioPharma. EMA Publishes Outcome of Stakeholder Meeting on Advanced Therapy Medicines (ATMP). <https://mapbiopharmacom/blog/news/news-eu/2016/ema-publishes-outcome-of-stakeholder-meeting-on-advanced-therapy-medicines-atmp/>.

82. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. The New England journal of medicine. 2018;378(5):439-48.
83. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. 2017;377(26):2531-44.
84. Nicod E, Berg Brigham K, Durand-Zaleski I, Kanavos P. Dealing with Uncertainty and Accounting for Social Value Judgments in Assessments of Orphan Drugs: Evidence from Four European Countries. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2017;20(7):919-26.
85. NIH, U.S. National Library of Medicine. <https://wwwclinicaltrials.gov/>.
86. Novartis Press Release. . <https://wwwnovartis.com/news/media-releases/kymriah-tisagenlecleucel-first-class-car-t-therapy-from-novartis-receives-second-fda-approval-treat-appropriate-patients-large-b-cell-lymphoma>. 2018.
87. Paul-Ehrlich-Institut <https://wwwpeide.DE/home/de-nodehtml>.
88. Reich J. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (IAG) der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaft (BBAW). Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. 2015.
89. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2017;390(10097):849-60.
90. Schimmer J, Breazzano S. Investor Outlook: Solving Gene Therapy Pricing...with a Cures Voucher? Human gene therapy Clinical development. 2016;27(4):132-6.
91. Schule S, Renner M, Longhurst S, Narayanan G. Regulatory requirements for clinical trial and marketing authorisation application for gene therapy medicinal products. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2010;53(1):30-7.
92. Scott LJ. Alipogene tiparvovec: a review of its use in adults with familial lipoprotein lipase deficiency. Drugs. 2015;75(2):175-82.
93. SKC Beratungsgesellschaft mbH. Erstattung für Gentherapie geht neue Wege – Spark Therapeutics gibt einen innovativen Preisplan für Luxturna bekannt. <http://skc-beratung.de/pharmazeutik/erstattung-fuer-gentherapie-geht-neue-wege>. 2018.
94. Spark Therapeutics Press Release. . <http://irsparktx.com/news-releases/news-release-details/spark-therapeutics-biologics-license-application-investigational>. 2018.
95. Summary of Product Characteristics - Glybera.
96. Summary of Product Characteristics - Strimvelis.



97. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE final draft guidance recommends gene therapy for rare 'bubble baby syndrome'. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-approves-gene-therapy-for-rare-bubble-baby-syndrome>. 2018.
98. Touchot N, Flume M. Early Insights from Commercialization of Gene Therapies in Europe. *Genes*. 2017;8(2).
99. Touchot N, Flume M. The payers' perspective on gene therapies. *Nature biotechnology*. 2015;33(9):902-4.
100. Transkript.de. Zynteglo im Schnellverfahren zugelassen. <https://transkript.de/news/zynteglo-im-schnellverfahren-zugelassen.html>.
101. U.S. Food and Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/default.htm>.
102. U.S. Food and Drug Administration. Cellular & Gene Therapy Guidances. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/default.htm>.
103. U.S. Food and Drug Administration. Framework for the Regulation of Regenerative Medicine Products. <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ucm585218.htm>.
104. U.S. Food and Drug Administration. Guidance Agenda: Guidance Documents CBER is Planning to Publish During Calendar Year 2018 <https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm431409.pdf>. 2017.
105. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Expedited Programs for Serious Conditions - Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM358301.pdf>. 2014.
106. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm078719.pdf>. 2006.
107. U.S. Food and Drug Administration. KYMRIAH (tisagenlecleucel). <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm>.
108. U.S. Food and Drug Administration. LUXTRNA. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm589507.htm>.
109. U.S. Food and Drug Administration. The Orphan Drug Act and the Development of Products for Rare Diseases <https://rarediseasesinfo.nih.gov/files/FDA%20Orphan%20drugs.pdf>.
1010. U.S. Food and Drug Administration. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm581222.htm>.
111. uniQure Press Release. uniQure Announces It Will Not Seek Marketing Authorization Renewal for Glybera in Europe. [http://www.uniqure.com/GL\\_PR\\_Glybera%20withdrawal\\_FINAL\\_PDF.pdf](http://www.uniqure.com/GL_PR_Glybera%20withdrawal_FINAL_PDF.pdf). 2017.

112. Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa). vfa-Positionspapier - Somatische Gentherapie. 2018.
113. wissenschaft.de. Kymriah: CAR-T-Zellen bekämpfen Leukämien und Lymphome. [https://www.wissenschaft.de/krebs\\_tumor/car-t-zellen\\_kymriah\\_leukaemie.php](https://www.wissenschaft.de/krebs_tumor/car-t-zellen_kymriah_leukaemie.php).
114. Wissenschaft.de. Yescarta: CAR-T-Zellen bekämpfen B-Zell-Lymphome. [https://www.wissenschaft.de/krebs\\_tumor/car-t-zellen\\_yescarta\\_b-zell-lymphom.php](https://www.wissenschaft.de/krebs_tumor/car-t-zellen_yescarta_b-zell-lymphom.php).
115. Wissenschaft.de. Zolgensma - Gentherapie gegen spinale Muskelatrophie. [https://www.wissenschaft.de/genom/gentherapie\\_zolgensma\\_spinale\\_muskelatrophie.php](https://www.wissenschaft.de/genom/gentherapie_zolgensma_spinale_muskelatrophie.php).
116. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) - Webpage. <https://www.yescarta.com/>.
117. Zellstoff. Erste CAR-T-Zelltherapie: wirksam aber teuer. <http://zellstoff-blog.de/krebs/erste-car-t-zelltherapie-kymriah-wirksam-aber-teuer/>. 2017.

## 7. SKC – Partner, auf die Sie bauen können

Die SKC Beratungsgesellschaft (im Folgenden „SKC“) ist eine speziell auf den Gesundheitssektor ausgerichtete Unternehmensberatung und unterstützt seit über 13 Jahren als mittelständisches Unternehmen vom Standort Hannover aus verschiedenste Unternehmen bzw. Organisationen bei strategischen Herausforderungen im Gesundheitswesen. Fokus ist dabei immer die Entwicklung wertvoller Lösungen, welche sich an den individuellen Bedarfen der Klienten aus den Bereichen der pharmazeutischen Industrie, der MedTech & Biotechnologie sowie der gesetzlichen Krankenversicherungen ausrichtet.



### SKC – Kernkompetenzen & Vision

SKC verbindet die strategische Perspektive mit der methodischen und analytischen Expertise eines wissenschaftlichen Instituts. Die Wurzeln im Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung an der Medizinischen Hochschule Hannover und in der Boston Consulting Group sichern diese Doppelperspektive.

Gründer und Geschäftsführer von SKC sind Prof. Dr. med. Matthias P. Schönermark und Dipl.-Kauffrau Heike Kielhorn, welche von einem interdisziplinären Team aus den Bereichen der Gesundheitsökonomie und Business Administration, Soziologie, Pharmazie und Medizin, Back Office und Wissenschaftlern, mit engen Kontakten zu klinischen und wissenschaftlichen Gruppen an der MHH, unterstützt werden.

## Kontakt

SKC Beratungsgesellschaft mbH

Pelikanplatz 21

30177 Hannover

Deutschland

+49 511/ 6468 14 – 0

[www.skc-beratung.de](http://www.skc-beratung.de)

[schoenermark@skc-beratung.de](mailto:schoenermark@skc-beratung.de)

